

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 307/12

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 309/06

A 61 K 31/13

DEUTSCHES



PATENTAMT

gehört Eigentum an

DE 27 33 305 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 33 305

21

Aktenzeichen:

P 27 33 305.7

22

Anmeldetag:

21. 7. 77

23

Offenlegungstag:

26. 1. 78

30

Unionspriorität:

22 23 31

22. 7. 76 Großbritannien 30647-76

22. 12. 76 Großbritannien 53576-76

54

Bezeichnung:

Neue Phenoxyhydroxypropylamine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre therapeutische Anwendung

71

Anmelder:

Hexachimie S.A., Rueil-Malmaison (Frankreich)

74

Vertreter:

Miehe, M., Dipl.-Chem., Pat.-Anw., 1000 Berlin

72

Erfinder:

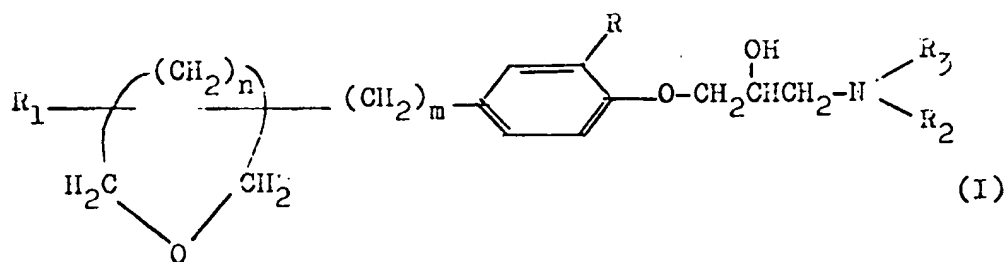
Teulon, Jean-Marie, La Celle St. Cloud (Frankreich)

Best Available Copy

DE 27 33 305 A 1

PATENTANSPRÜCHE

1. Neue Derivate des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel



in der

$m = 0, 1, 2$ oder 3 ,

$n = 2$ oder 3 ,

R_1 ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-Radikal, oder ein Cycloalkyl-Radikal,

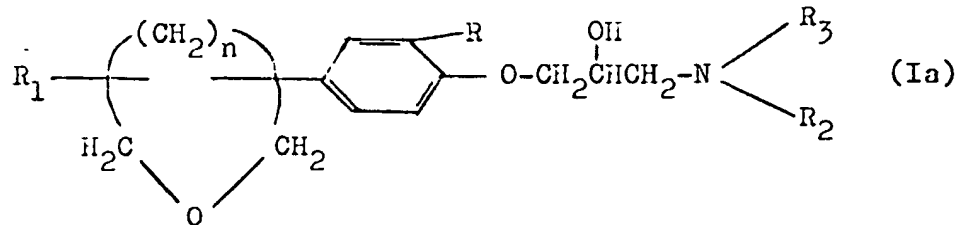
R_2, R_3 jeweils ein Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette, ein Dimethoxyphenyläthylen- oder phenylisopropyl-Radikal,

R_3 ebenfalls ein Wasserstoffatom und

R ein Wasserstoff- oder Halogenatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Allyl-Radikal, eine Nitro- oder Acetyl-Gruppe, wobei der Ausdruck Alkyl ein Radikal mit 1 bis 4 C-Atomen bezeichnet, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze nichttoxischer Säuren dieser Derivate eingeschlossen sind und pharmazeutisch anwendbar sind.

2. Neue Derivate des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel

709884/1118



in der

$n = 2$ oder 3 ,

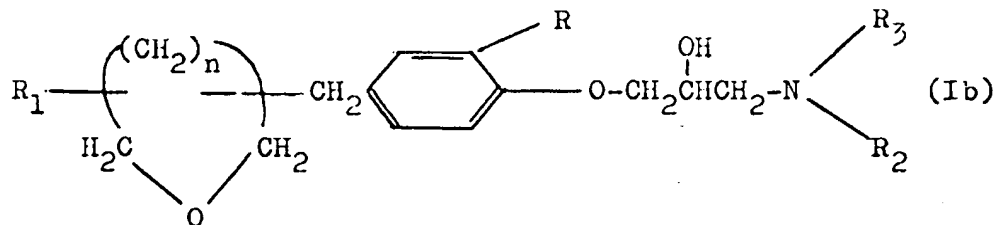
R_1 ein Wasserstoffatom, ein Methyl- oder Cyclopropyl-Radikal,

R_2 ein Isopropyl-, t-Butyl-, Dimethoxyphenyläthyl- oder Phenylisopropyl-Radikal,

R_3 ein Wasserstoffatom,

R ein Wasserstoff- oder Halogenatom, n-Propyl-, Allyl-, oder Methoxy-Radikal darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze nichttoxischer Säuren dieser Derivate eingeschlossen sind und pharmazeutisch anwendbar sind.

3. Neue Derivate des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel



in der

$n = 2$ oder 3 ,

R_1 ein Wasserstoffatom, ein Methyl- oder Cyclopropyl-Radikal,

709884/1119

R_2 ein Isopropyl-, t-Butyl-, Dimethoxyphenyläthyl- oder Phenylisopropyl-Radikal,
 R_3 ein Wasserstoffatom,
R ein Wasserstoff- oder Halogenatom, n-Propyl-, Allyl-, oder ein Methoxy-Radikal darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze nichttoxischer Säuren dieser Derivate eingeschlossen sind und pharmazeutisch anwendbar sind.

4. p-(Methyl-4' tetrahydrofurannyl-2') phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 und deren Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch anwendbar sind.

5. [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol 2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

6. [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol 2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

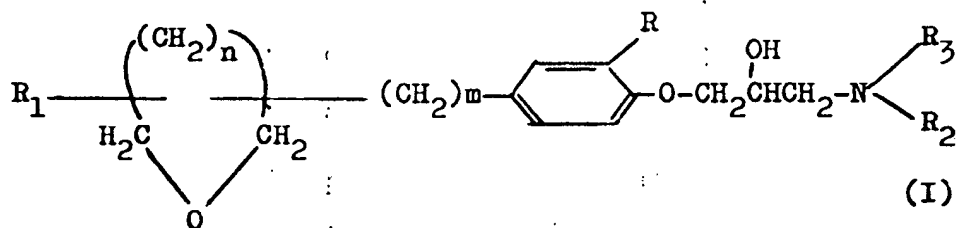
7. (p-Tetrahydrofurfuryl)phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

8. (p-Tetrahydrofurfuryl) phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

709884/1119

9. [o-Brom p-(tetrahydrofurfuryl)]phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol⁻² und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.
10. [o-Chlor p-(tetrahydrofurfuryl)]phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.
11. [o-Chlor p-(tetrahydrofurfuryl)]phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch anwendbar sind.
12. [o-n-Propyl p-(tetrahydrofurfuryl)]phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.
13. [o-n-Propyl p-(tetrahydrofurfuryl)]phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.
14. Medikament mit β 1-blockierender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Derivat des Phenoxy-hydroxypropylamins gemäss den vorstehenden Ansprüchen 1 bis 13 umfasst.
15. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, dass es als wirksame Komponente mindestens ein Derivat des Phenoxyhydroxypropylamins gemäss Anspruch 1 bis 13 um-

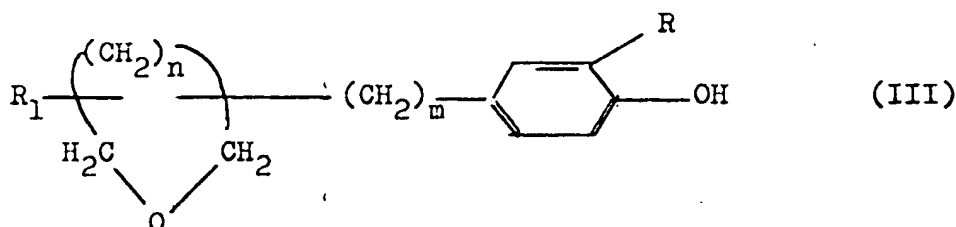
18. Verfahren zur Herstellung von Derivaten des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel



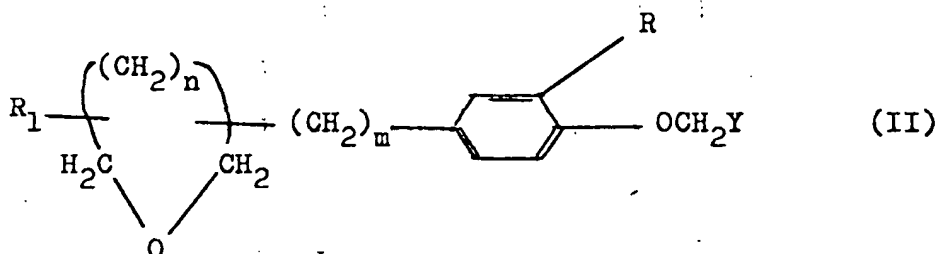
R ein Wasserstoff- oder Halogenatom, ein Alkyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Allyl-Radikal, eine Nitro- oder Acetyl-

Gruppe darstellt, wobei der Begriff Alkyl ein Radikal mit 1 bis 4 C-Atomen umfasst, eingeschlossen die Salze nichttoxischer Säuren, die pharmazeutisch geeignet sind und deren Derivate, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren die folgenden Schritte umfasst

- (a) Reaktion eines Phenols der allgemeinen Formel



mit einem Epihalogenhydrin, um eine Verbindung der Formel



zu bilden, in der Y die Gruppierung $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \text{O} \end{array}$ oder $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2\text{X} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ ist, wobei X ein Halogenatom darstellt,

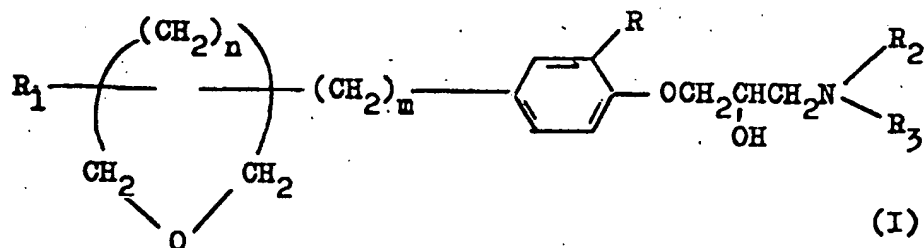
- (b) Reaktion einer Verbindung der Formel II mit einem Amin NHR_2R_3 in einem gebräuchlichen, organischen Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel, bei einer Temperatur zwischen 20 und 150 °C, um Verbindungen und Derivate der Formel I zu bilden, die man isoliert und gegebenenfalls in das Salz einer nichttoxischen Säure umwandelt.

709884/1119

Société anonyme HEXACHIMIE, 128, rue Danton,
 92504 RUEIL-MALMAISON, Frankreich

 Neue Phenoxyhydroxypropylamine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre therapeutische Anwendung

Gegenstand der Erfindung sind neue Derivate des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel



5 in welcher

- R₁ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl oder Cycloalkyl,
- R₂, R₃ jedes ein Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette oder das Radikal Dimethoxyphenyläthyl oder Phenylisopropyl darstellen, wobei

709884/1119

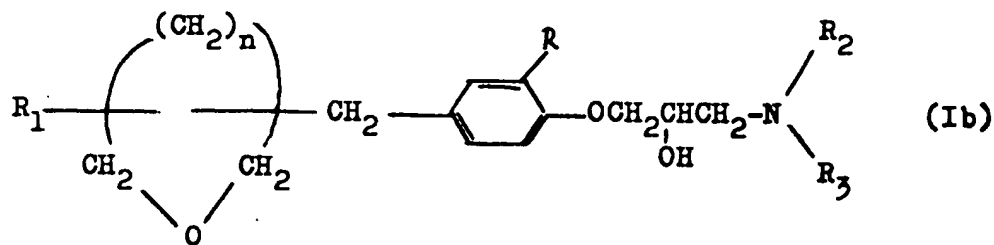
- Der Ausdruck Alkyl bezeichnet ein Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Die Erfindung umfasst auch die pharmazeutisch anwendbaren Salze dieser Derivate, wie Chlorhydrate, Oxalate, Malonate, Succinate, usw.

Die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung sind pharmakologisch interessant und können in der Therapie als cardioselektives β -adrenergisches Blockmittel Anwendung

15 finden.

Die Verbindungen, die besonders interessant sind, sind folgende:



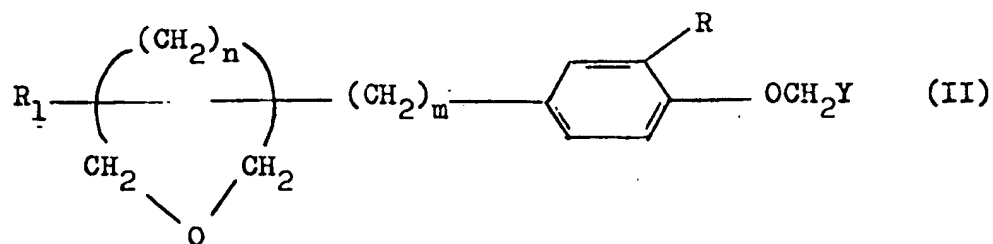
- R_1 ein Wasserstoffatom, ein Methyl- oder Cyclopropyl-Radikal,

- R_3 ein Wasserstoffatom ist,

- R ein Wasserstoff- oder Halogenatom, ein n-Propyl-, Allyl- oder Methoxy-Radikal darstellt und

- n gleich 2 oder 3 ist.

10 Man kann Verbindungen der Formel I gemäss der Erfindung
herstellen, indem man eine Verbindung der Formel II auf
ein Amin HNR_2R_3 in einem organischen Lösungsmittel, ins-
besondere Alkohole, oder ohne Lösungsmittel bei einer
Temperatur von 20 bis 150 °C einwirken lässt. Man iso-
15 liert das gewünschte Produkt und wandelt es 'eventuell
mit einer nichttoxischen Säure in bekannter Weise um:

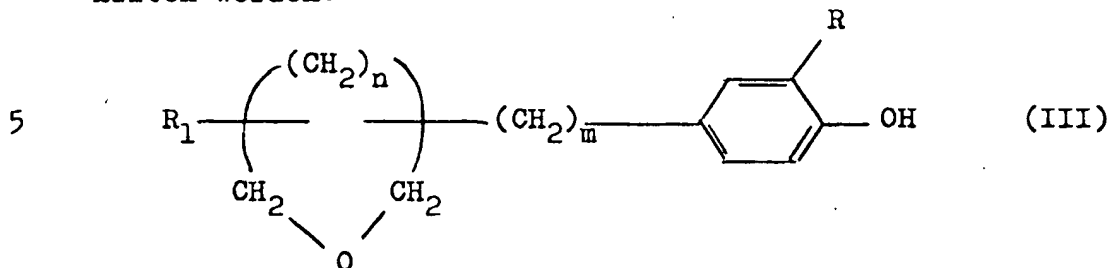


In der Formel II sind R, R₁, n und m bereits vorher definiert worden, während Y die Gruppierung $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$

20 oder $-\text{CH}-\text{OH}-\text{CH}_2\text{X}$ darstellt, wobei X ein Halogenatom ist.

~~14~~
-10-

Im allgemeinen können Verbindungen der Formel II durch Reaktion eines Phenols der Formel III mit Epihalogenhydrinen, z.B. Epichlorhydrin oder Epibromhydrin, erhalten werden:



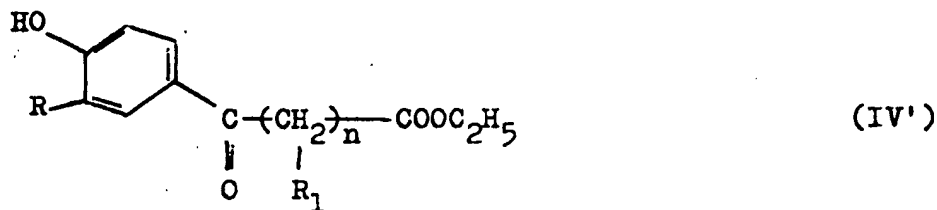
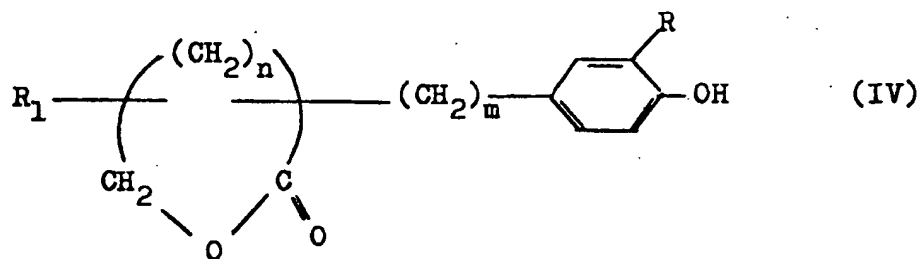
Sie können rein erhalten werden oder als Reaktionsgemisch; in letzterem Fall werden sie roh, d.h. ohne jede Reinigung, verwendet.

Die Verbindungen der Formel II, bei denen Y die Gruppierung $-\text{CH}-\text{CH}_2$ darstellt, können durch Einwirkung von Epichlorhydrin oder Epibromhydrin auf ein Phenol der Formel III hergestellt werden, in das ein Alkalimetall in der üblichen Weise durch Soda oder Pottasche, Methyllat, Äthylat, etc. in alkoholisch-wässriger Lösung bei einer Temperatur von 20 bis 150 °C eingeführt ist.

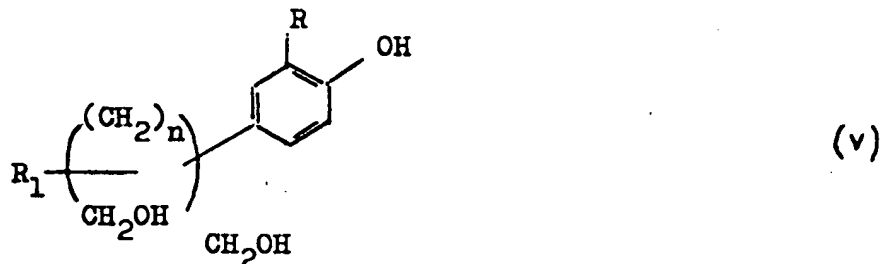
Die Verbindungen der Formel II, bei denen Y von der Gruppierung $-\text{CH}-\text{OH}-\text{CH}_2\text{X}$ ist, können durch Einwirkung von Epichlorhydrin oder Epibromhydrin im Überschuss auf ein Phenol der Formel III in Gegenwart einiger Tropfen eines aminhaltigen Katalysators wie Piperidin z.B. bei einer Temperatur zwischen 20 und 150 °C, vorzugsweise bei 95 bis 100 °C, erhalten werden.

~~5~~
11.

Die Phenole der Formel III können durch die Einwirkung eines Reduktionsmittels, wie Al- und Li-Hydrin, in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Äther auf Butyrolactome der Formel IV oder Ketonester der Formel IV' dargestellt werden:



Die Phenole der Formel III können ebenso durch Einwirkung eines dehydrierenden Mittels, wie z.B. die Paratoluolsulfosäure, in ein organisches Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol, etc. auf Diole der Formel erhalten werden:

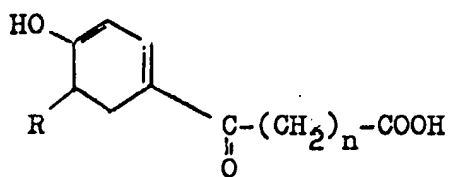


Die Butyrolactome der Formel IV können durch Reduktion, mit Hilfe eines Reduktionsmittels, z.B. dem Borhydrid des

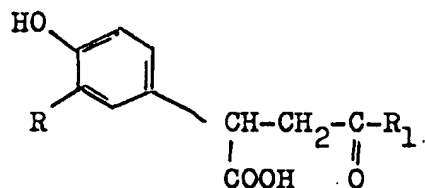
700004/1119

~~72~~
72

Natriums oder Kaliums in wässrig-alkoholischer, basischer Lösung Ketosäuren der Formel VI und VI' erhalten werden:



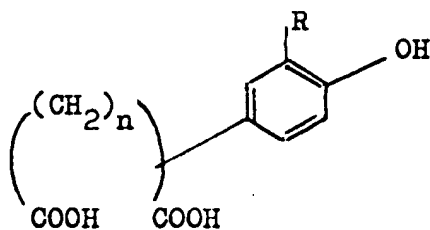
(VI)



(VI')

- 5 Die Diole der Formel V können durch Reduktion mit Hilfe eines Reduktionsmittels wie Al-Li-Hydrid in einem organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Äther, von Ketosäuren der Formeln VI und VI' oder ihrer Ester, zweiwertigen Säuren oder Diester erhalten werden:

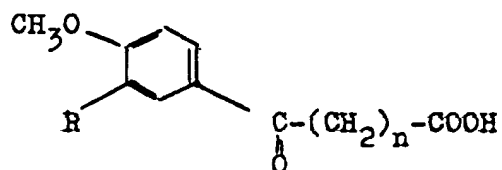
10



(VII)

Die Derivate der Säureketone der Formel VI können durch Entmethylierung mit Hilfe von Bromwasserstoffsäuren oder salzsaurem Piridin zu Derivaten der Formel dargestellt werden:

15



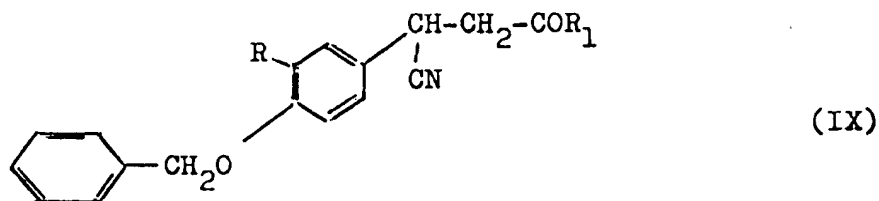
(VIII)

wobei sie selbst dargestellt werden durch die klassische Friedel-Craft-Reaktion zwischen einem geeignet substitu-

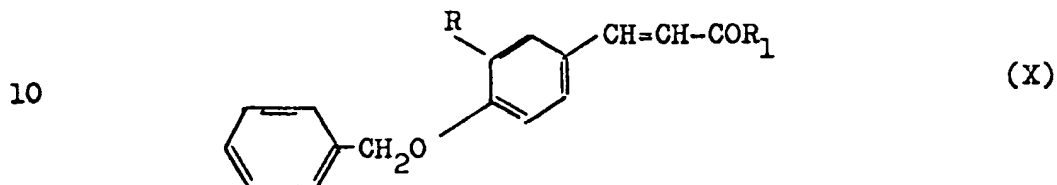
709884/1119

ierten Phenolkern und dem Anhydrid der Bernsteinsäure
($n = 2$) oder dem Anhydrid der Glutarsäure ($n = 3$).

Die Derivate der Ketosäuren der Formel VI' oder die
zweiwertigen Säuren der Formel VII, bei denen $n = 2$,
5 können durch Hydrolyse von Nitrilen der Formel erhalten
werden:

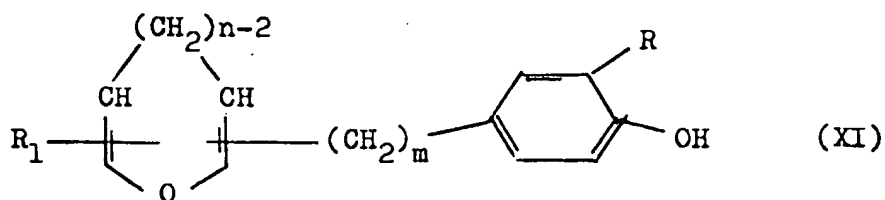


wobei sie selbst durch Addition von Alkalizyanid an
Äthylenderivate der Formel erhalten werden können:

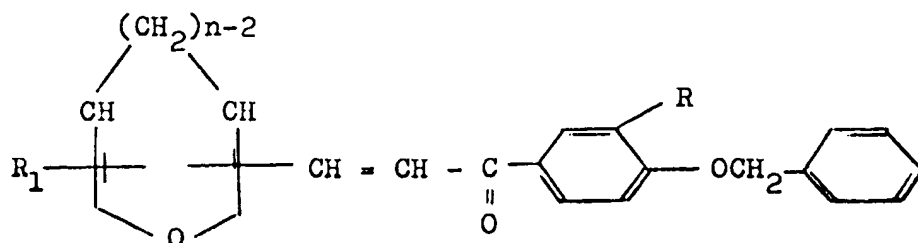


Die Freisetzung des Phenols kann erfolgen und erfolgt
in bestimmten Fällen durch katalytische Hydrierung des
Benzylphenols und einer Abspaltung des Benzols.

Die Phenole der Formel III können gleichfalls durch
15 katalytische Hydrierung des Phenols der Formel XI oder
Benzylphenolen der Formel XII dargestellt werden:

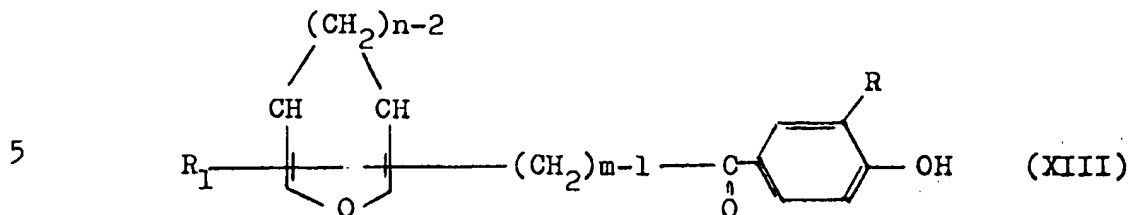


~~-8-~~
-14-



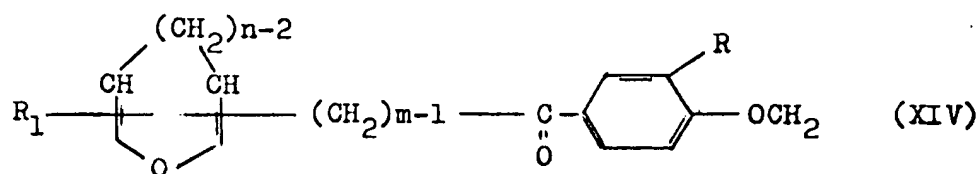
(XII)

Die Phenole der Formel XI werden durch Reduktion in alkalischer Lösung durch Na- oder K-Borhydrid der Keto-Phenole der Formel erhalten:

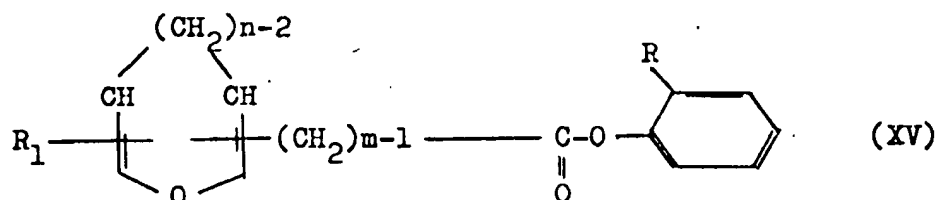


Die Benzylphenole der Formel XII werden durch die klassische Kondensation zwischen einem Aldehyd und einem Acetophenon, das geeignet substituiert ist, in basischer Lösung dargestellt. Die Keto-Phenole der Formel XII werden entweder durch Demethylierung der Verbindungen der Formel XIV mit Hilfe von salzsauren Piridin

10



oder durch die klassische Reaktion nach Fries auf einem Ester der Formel



dargestellt.

- 5 In den Formeln XIII, XIV, XV ist m mindestens gleich 1. Die Verbindungen der Formel XIV selbst sind durch eine Friedel-Craft-Reaktion auf Methoxybenzol, das entsprechend substituiert ist, hergestellt.

- Die Einführung eines Substituenten $\text{R} = \text{Allyl}$ kann durch
10 die klassische Methode von Claisen auf das Phenol der Formel III, bei der der Wasserstoff durch Allyl über ein Allyl-Halogenid in basischer Lösung ersetzt wird, durchgeführt werden.

- Die Einführung des Substituenten $\text{R} = \text{COCH}_3$ kann durch die
15 Methode nach Fries auf ein Phenol der Formel III erfolgen, bei der der Wasserstoff durch eine Acetyl-Gruppe ersetzt wird.

- Da das ursprüngliche Phenol der Formel III kein Halogen enthält ($\text{R} = \text{H}$), kann die Einführung eines Halogens
20 durch ein Halogen oder durch N-halogensuccinimide in das Phenol erfolgen.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele, die nicht erschöpfend sind, erläutert.

Beispiel 1

(Hydroxy-4 chlor-3 benzoyl)-3 propionsäure

Formel VI, R = Cl, n = 2

Eine Lösung von 515 g (Methoxy-4 chlor-3 benzoyl)-3
5 propionsäure, hergestellt durch Friedel-Craft-Reaktion
von Zuckersäureanhydrid auf Orthochloranisol, und 850 cm³
einer 66 %igen Bromwasserstoffsäure in 850 cm³ Essig-
säure wird auf einem Refluxkühler 12 Std. gekocht. Das
Reaktionsprodukt wird anschliessend gekühlt und die ge-
10 bildeten Kristalle abgenutscht, sorgfältig mit Wasser
gewaschen und getrocknet. Man erhält so 350 g (Hydroxy-4
chlor-3 benzoyl)-3 propionsäure in Form von Kristallen
mit einem Schmelzpunkt von 159 °C.

Beispiel 2

15 Formel IV, R₁ = H, R = Cl, n = 2, m = 0

Eine Lösung von 100 g (Hydroxy-4 chlor-3 benzoyl)-3 pro-
pionsäure, erhalten nach Beispiel 1, und 50 g Soda in
Form von Pastillen in 200 cm³ destilliertem Wasser und
500 cm³ Methanol, gelöst, wird mit 50 g K-Borhydrid ver-
20 setzt und 2 Std. auf einem Rückflusskühler gekocht. Das
Reaktionsprodukt wird abgekühlt und mit Eis und Salz-
säure versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die gebil-
deten Kristalle werden abgenutscht, sorgfältig mit Was-
ser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 85 g (hy-
25 droxy-4 chlor-3 phenyl)-5 butyrolaceton in Form von
Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 142 bis 145 °C.

Beispiel 3

Formel III, $R_1 = H$, $R = Cl$, $n = 2$, $m = 0$

- 42,5 g (hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-5 butyrolaceton, wie
im Beispiel 2 erhalten, in Lösung von 200cm³ Tetrahydro-
5 furan werden tropfenweise einer Lösung von 7,6 g Al-
Li-Hydrid in 200 cm³ Hydrofuran zugesetzt. Das Reak-
tionsgemisch wird anschliessend während 2 Std. gerührt.
Nach dem Erkanten werden vorsichtig tropfenweise eine
gesättigte, wässrige Natriumsulfatlösung zugesetzt. Wenn
10 das Doppelhydrid nicht mehr reagiert, giesst man auf
Eis und Salzsäure aus, dann nimmt die organischen Pro-
dukte in Äther auf, wäscht mit Wasser und trocknet. Nach
dem Abdampfen des Äthers wird der verbliebene Rückstand,
36 g, über Silikagel filtriert; durch Behandlung mit
15 Dichlormethane erhält man 26 g (hydroxy-4 chlor-3-
phenyl)-2 tetrahydrofuran in Form von weissen Kristallen
mit einem Schmelzpunkt von 65 °C.

Beispiel 4

Formel II, $R_1 = H$, $R = C$, $Y = CHOH-CH_2-Cl$, $n = 2$, $m = 0$

- 20 Man trägt bei 95 bis 100 °C während 6 Std. eine Lösung
von 10 g (hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran,
das man nach Beispiel 3 erhalten hat, in 30 cm³ Epichlor-
hydrin und 6 Tropfen Piperidin ein. Das Reaktionsgemisch
wird im Vakuum eingedampft, und es verbleibt ein öliger
25 Rückstand, das das gewünschte Produkt enthält, das in
diesem Zustand für die weiteren Operationen verwendet wird.

Beispiel 5

Formel I, $R_1 = H$, $R = Cl$, $R_2 = \text{Isopropyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$,
 $m = 0$

Man lässt während 12 Std. in einem verschlossenen Rohr
 5 bei 120 °C eine Lösung von 13,9 g [ortho-chlor p-(tetra-
 hydrofuranyl-2')] phenoxy-1 chlor-3 propanol-2 (erhalten
 nach Beispiel 4) und 30 cm³ Isopropylamin in 30 cm³ Meth-
 anol einwirken. Das Reaktionsgemisch im Vakuum wird ein-
 gedampft und in 10%iger Salzsäure aufgenommen.

10 Die neutralen Produkte werden 3-mal mit Äther extrahiert.
 Die wässrige Phase wird auf 0 °C abgekühlt und mit einer
 10%igen Sodalösung versetzt. Der Aminoalkohol wird mit
 Chloroform extrahiert, das Extrakt mit Wasser gewaschen,
 über Natriumcarbonat getrocknet und mit Aktivkohle ent-
 15 färbt.

Nach der Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels wird
 der erhaltene Rückstand getrocknet und aus Isopropyläther
 umkristallisiert. Man erhält schliesslich 6 g [o-chlor
 p-(tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3
 20 propanol-2 in Form von weissen Kristallen, die bei 68
 bis 69 °C schmelzen.

Beispiel 6

(p-benzyloxyphenyl)-2 butandiol-1,4

Benzylderivate der Verbindungen der Formel V, wobei $R_1 =$
 25 $R = H$, $n = 2$.

Man fügt mit dem Spatel in kleinen Portionen 178 g (p-benzoilphenyl)-2 Bernsteinsäure zu einer Suspension von 40 g Al-Li-Hydrid in einem Liter Tetrahydrofuran unter gutem Rühren. Hierauf wird bei Raumtemperatur weitere
5 6 Std. lang gerührt. Man kühlt auf 0 °C ab und fügt vorsichtig eine gesättigte, wässrige Lösung von Natriumsulfat zu. Wenn das Al-Li-Hydrid nicht mehr reagiert, lässt man es trocknen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und in Petroläther aufgenommen. Die entstehenden Kristalle werden getrocknet. Man erhält schliesslich 96 g
10 (p-benzyloxyphenyl)-2 butandiol-1,4 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 96 bis 98 °C.

Beispiel 7

(p-benzyloxyphenyl)-3 tetrahydrofuran

15 Benzylderivate der Verbindung der Formel III, wobei $R_1 = R = H$, $n = 2$

Man gibt am Rückflusskühler mit einem Wasserabscheider eine Lösung von 95 g (p-benzyloxyphenyl)-2 butandiol-1,4, erhalten nach Beispiel 6, und 20 g Peratoluolsulfonsäure in 300 cm³ Toluol und lässt 2 Std. kochen.
20

Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt mit Wasser, einer 5 %igen Sodalösung und schliesslich wiederum mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na-Sulfat wird die organische Phase vom Lösungsmittel durch Abdampfen getrennt
25 und der verbleibende Rückstand, 75 g, über Silikagel filtriert und in Benzol gelöst. Man erhält so 59 g (p-benzyl-

-14
20

oxyphenyl)-3 tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt unterhalb von 50 °C.

Beispiel 8

(p-hydroxyphenyl)-3 tetrahydrofuran

5 Formel III, $R_1 = R = H$, $n = 2$, $m = 0$

Bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert man eine Lösung von 59 g (p-benzyloxyphenyl)-3 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 7 erhalten hat, in 300 cm³ Methylcellosolv, die 4 g 5 %iges Pd/C enthält. Nach Absorption
10 der theoretischen Menge Wasserstoff wird der Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Wasser im Vakuum abdestilliert. Die erhaltenen Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert. Man erhält so 22,4 g (p-hydroxyphenyl)-3-tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit einem Schmelz-
15 punkt von 97 bis 99 °C.

Beispiel 9

Formel II, $R_1 = R = H$, $Y = \text{CH} - \text{CH}_2$, $n = 2$, $m = 0$
 $\quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup$
 $\quad \quad \quad \text{O}$

Man rührt 24 Std. bei Raumtemperatur eine Lösung von 9 g (p-hydroxyphenyl)-3 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 8, 3,7 g Ätzkalk in 40 cm³ Wasser und 10 cm³ Epichlorhydrin in 250 cm³ Äthanol. Das Reaktionsgemisch wird dann im Vakuum eingedampft und in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, dann mit einer 5 %igen Lösung von Soda und anschliessend wieder mit Wasser gewaschen. Nach
20 Trocknung der Chloroform-Phase und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 11,9 g [p-(tetrahydrofuranyl-3')] phe-

oxy-3 epoxy-1,2-propan in Form eines Öles, das man in diesem Zustand weiterverarbeitet.

Beispiel 10

Formel I, $R_1 = R = H$, $R_2 = \text{Isopropyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

- 5 Man lässt während 7 Std. in einem geschlossenen Rohr eine Lösung von 11,9 g $[(p\text{-tetrahydrofurannyl-3'})]$ phenoxy-3 epoxy-1,2-propan, erhalten nach Beispiel 9, und 30 cm^3 Isopropylamin in 40 cm^3 Isopropanol einwirken. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und in
- 10 10 %iger Salzsäure aufgenommen. Die neutralisierten Produkte werden 3-mal mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird schliesslich auf 0°C abgekühlt und in der Kälte mit einer 10 %igen Sodalösung versetzt. Der Aminoalkohol wird mit Chloroform extrahiert, mit Wasser ge-
- 15 waschen, über Na-Carbonat getrocknet und mit Aktivkohle entfärbt. Nach der Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene, ölige Rückstand kristallin erhalten und zwar durch Anreiben in einer Mischung von Pentan/Äther. Durch Umkristallisieren der erhaltenen
- 20 Kristalle in Cyclohexan erhält man 7 g $[p\text{-(tetrahydrofurannyl-3')}]$ phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 48 bis 49°C .

Beispiel 11

- 25 Formel II, $R_1 = H$, $R = Cl$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad O \end{array}$, $n = 2$, $m = 0$

~~-18-~~
22

Man verfährt in derselben Weise wie bei Beispiel 9, nur unter Verwendung 29 g (hydroxy-4' chlor-3' phenyl)-2 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 3 erhalten hat. Man gewinnt 35 g [o-chlor p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das man in dieser Form weiterverarbeitet.

Beispiel 12

Chlorhydrat des [o-chlor. p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanols-2

10 Formel I, $R_1 = H$, $R = Cl$, $R_2 = t\text{-Butyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

Man lässt in einem geschlossenen Rohr durch 7 Std. bei 120 bis 130 °C eine Lösung von 12 g [o-chlor p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 11, auf 30 cm³ t-Butylamin in 40 cm² Iso-
15 propanol einwirken.

Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, in 10 %iger Salzsäure aufgenommen, so dass man ein pH im saurem Bereich erreicht, und die neutralen Produkte werden mit
20 Äther 3-mal extrahiert. Das Chlorhydrat wird schliesslich aus der Mutterlauge durch 3-fache Extraktion mit Chloroform erhalten.

Die Chloroformphase wird über Na-Sulfat getrocknet und das Chloroform im Vakuum abgedampft. Der verbleibende
25 Rückstand wird in Äther aufgenommen und die gebildeten Kristalle getrocknet. Nach der Umkristallisation aus Aceton

700884/1119

-17-

BAD ORIGINAL

erhält man 6,5 g des Chlorhydrates des [o-chlor p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 147 bis 148 °C.

5 Beispiel 13

Chlorhydrat des [o-chlor p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1-(dimethoxy-3'',4'' phenyl) äthylamino-3 propanol-2

Formel I, $R_1 = H$, $R = Cl$, $R_2 = CH_3O - \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3O)_2 - CH_2 - CH_2 -$,

10 $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$.

Man verfährt wie nach Beispiel 12, nur geht von 12 g [o-chlor-p(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan aus, das man nach Beispiel 11 erhalten hat und 10 g Homoveratrylamin. Man erhält 8 g Chlorhydrat des [o-chlor p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1-(dimethoxy-3'',4'' phenyl) äthylamino-3 propanol-2 in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 130 - 133 °C.

15

Beispiel 14

(p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran

20 Formel III, $R_1 = R = H$, $n = 2$, $m = 0$

Eine Lösung 216 g des Äthylesters der p-hydroxybenzoyl-3 propionsäure in einem Liter Tetrahydrofuran wird tropfenweise einer Suspension von 55 g Al-Li-Hydrid in einem Liter Tetrahydrofuran zugesetzt; man lässt die exotherme Reaktion ablaufen und kontrolliert sie durch die Tropfenfolge. Die Zugabe dauert 1 Std. 30 Min., rührt dann 3

25

- Std. weiter und lässt über Nacht stehen. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches fügt man ein wenig Äthylacetat hinzu, dann mit Vorsicht eine gesättigte Lösung von Na-Sulfat. Wenn das Hydrid nicht mehr reagiert, giesst
- 5 man über Eis und Salzsäure. Man extrahiert die organischen Substanzen mit Methylenchlorid, trocknet den Auszug und dampft ab. Nach der Umkristallisation des erhaltenen Rückstandes aus Toluol erhält man 120 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit
- 10 einem Schmelzpunkt von 110 °C.

Beispiel 15

[p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II, $R_1 = R = H$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad O \end{array}$, $n = 2$, $m = 0$

- 15 Man verfährt wie im Beispiel 9, nur dass man 12 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran verwendet, das man nach Beispiel 14 erhalten hat. Man erhält 16 g [p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2-propan in Form eines
- Öles, das man in diesem Zustand für darauffolgende Schritte
- 20 te verwenden kann.

Beispiel 16

[p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2

Formel I, $R_1 = R = H$, $R_2 = \text{Isopropyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

- 25 Man verfährt wie nach Beispiel 5, nur verwendet man 14 g [p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan,

-18-
25

das man nach Beispiel 15 erhalten hat. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Petroläther 10 g [p-(tetrahydrofurannyl-2')]phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 57 - 58 °C. Um aus dieser Base das Chlorhydrat zu gewinnen, löst man sie in Aceton und neutralisiert durch Zugabe von Salzsäureäther. Die gebildeten Kristalle werden getrocknet und mit Äther gewaschen. Man erhält so das Chlorhydrat in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 112 - 115 °C.

Beispiel 17

[p-(tetrahydrofurannyl-2')]phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2

Formel I, $R_1 = R = H$, $R_2 = t\text{-Butyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 5, nur verwendet man 16 g [p-(tetrahydrofurannyl-2')]phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, das man nach Beispiel 15 erhalten hat und 30 cm³ t-Butylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung von Petroläther/Äther 12 g [p-(tetrahydrofurannyl-2')]phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit dem Schmelzpunkt 69 - 71 °C.

Beispiel 18

(Hydroxy-4 allyl-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran

Formel III, $R_1 = H$, $R = \text{Allyle}$, $n = 2$, $m = 0$

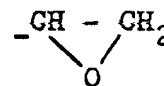
Man metallisiert 49,2 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 14 erhalten hat, mit Na-Methylate, das man erhält, indem man von 7,6 g Natrium

709884/1119

in 300 cm³ Methanol ausgeht. Zu dieser Lösung fügt man 43,5 g Allylbromid hinzu und kocht 3 Std. am Rückfluss. Das Reaktionsgemisch im Vakuum wird im Vakuum eingengt, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Man wäscht das Extrakt mit einer 5 %igen Sodalösung, dann mit Wasser und trocknet über Na-Sulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man einen Rückstand (57 g), den man in 300 cm³ Diphenyloxyd löst und die Lösung am Rückflusskühler 1 Std. 30 Min. kocht. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und das Phenol mit einer 10 %igen K-Sulfatlösung extrahiert. Die alkalische Phase wird mit Äther extrahiert und in der Kälte mit einer 10 %igen Salzsäure versetzt. Das Phenol wird schließlich mit Chloroform extrahiert, das Extrakt mit Wasser gewaschen und über Na-Sulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein Rückstand von 46 g, der über Silicagel filtriert wird. Man erhält so 36 g (hydroxy-4 allyl-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran in Form eines farblosen Öls.

20 Beispiel 19

[o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II, R₁ = H, R = Allyl, Y = , n = 2, m = 0

25 Man verfährt nach Beispiel 9, nur verwendet man 24 g (hydroxy-4-allyl-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran, erhalten

~~-22-~~
27

nach Beispiel 18. Man erhält 28 g [o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das man in der anfallenden Form verwendet.

Beispiel 20

- 5 [o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, $R_1 = H$, $R = \text{Allyl}$, $R_2 = \text{Isopropyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

- Man verfährt wie im Beispiel 12 angegeben, nur verwendet
10 man 14 g [o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2, erhalten nach Beispiel 19, sowie 30 cm³ Isopropylamin. Man erhält nach der Umkristallisation aus Äthylacetat 9,1 g [o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 hydro-
15 chlorid in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 102 bis 104 °C.

Beispiel 21

[o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

- 20 Formel I, $R_1 = H$, $R = \text{Allyl}$, $R_2 = \text{t-Butyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

- Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 14 g [o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, das man nach Beispiel 19 erhalten hat, und 30 cm³
25 t-Butylamin. Man erhält nach der Umkristallisierung aus einem Gemisch Aceton/Äther 10,8 g [o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol chlorhydrat

709884/1119

in Form weisser Kristalle vom Schmelzpunkt 103 - 105 °C.

Beispiel 22

(Hydroxy-4 brom-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran

Formel III, $R_1 = H$, $R = Br$, $n = 2$, $m = 0$

- 5 Zu einer Lösung von 31 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 14, in 100 cm³ Dimethylformamid fügt man tropfenweise unter Kühlung eines Wasser/Eis-Gemisches eine Lösung von 33 g N-Brombernsteinsäureimid in 100 cm³ Dimethylformamid hinzu. Man lässt auf
- 10 Raumtemperatur abkühlen und rührt während 5 Std.

- Nachdem man über Nacht stehen gelassen hat, gibt man Wasser hinzu und extrahiert die organischen Substanzen mit Äther. Aus der ätherischen Lösung extrahiert man das Phenol mit einer wässrigen Sodalösung von 10 %. Die alkalische Phase wird mit 10 %iger Salzsäure angesäuert und
- 15 das Phenol mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Na-Sulfat getrocknet. Nach der Abdampfung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Pentan kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch Heptan/Äther
- 20 erhält man 34 g (hydroxy-4 brom-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 67 - 69 °C.

Beispiel 23

[o-brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2

- 25 propan

Formel II, $R_1 = H$, $R = Br$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad O \end{array}$, $n = 2$, $m = 0$

700884/1119

-23-
29

Man verfährt wie im Beispiel 9, nur verwendet man 12 g (hydroxy-4 brom-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 22. Man erhält 14,5 g [o-brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in der Form
 5 eines Öles, das man in der anfallenden Form weiterverwendet.

Beispiel 24

[o-brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2

10 Formel I, $R_1 = H$, $R = Br$, $R_2 = Isopropyl$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 5, nur verwendet man 8 g [o-brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, das man nach Beispiel 23 erhalten hat, und 20 cm³
 15 Isopropylamin. Man erhält man der Umkristallisierung aus Isopropyläther 5,3 g [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 propanol-2 in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 75 bis 77 °C.

Beispiel 25

20 [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, $R_1 = H$, $R = Br$, $R_2 = t\text{-Butyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 14,5 g
 25 o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, das man nach Beispiel 23 erhalten hat, und 30 cm³

-24-
30

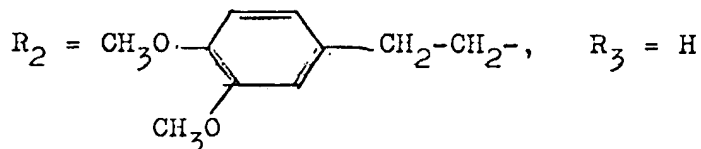
t-Butylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung Aceton/Äther 12 g [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von
5 142-144 °C.

Beispiel 26

[o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 (dimethoxy-3'',4'' phenyl) ethylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, $R_1 = H$, $R = Br$, $n = 2$, $m = 0$

10

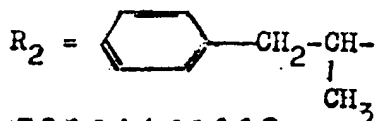


Man verfährt wie bei Beispiel 12, nur verwendet man 14 g [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 23, und 10 g Homoveratrylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Aceton/
15 Äther 6,2 g [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 (dimethoxy-3'',4'' phenyl) äthylamino-3 propanol-2 chlorhydrat in Form weisser Kristalle vom Schmelzpunkt 116 bis 120 °C.

Beispiel 27

20 [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-1 (3-phenyl) isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, $R_1 = H$, $R = Br$, $n = 2$, $m = 0$, $R_3 = H$



709884/1118

-25-

BAD ORIGINAL

- Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 13 g
 [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2
 propan, erhalten nach Beispiel 23, und 6,5 g Amphetamin.
 Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung
 5 Aceton/Äther 2,9 g [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-2')]
 phenoxy-1 (β-phenyl)isopropylamino-3 propanol-2 chlor-
 hydrat in Form weisser Kristalle mit dem Schmelzpunkt
 132 bis 138 °C.

Beispiel 28

- 10 (Hydroxy-4 allyl-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran
 Formel III, $R_1 = H$, $R = \text{Allyl}$, $n = 2$, $m = 0$
 Man verfährt wie in Beispiel 18, nur verwendet man 11,4 g
 (p-hydroxyphenyl)-3 tetrahydrofuran, das man nach Bei-
 spiel 8 erhalten hat. Man erhält 8 g (hydroxy-4 allyl-3
 15 phenyl)-3 tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit
 einem Schmelzpunkt von 50 bis 52 °C.

Beispiel 29

- [o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2
propan
 20 Formel II, $R_1 = H$, $R = \text{Allyl}$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash / \\ \quad \quad \quad O \end{array}$, $n = 2$, $m = 0$

- Man verfährt nach Beispiel 19, nur verwendet man 8 g
 (hydroxy-4 allyl-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran, erhalten
 nach Beispiel 28. Man erhält 9 g [o-allyl p-(tetrahydro-
 25 furannyl-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls,
 das in der anfallenden Form weiterverwendet wird.

Beispiel 30

[o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-3')]phenoxy-1 isopropyl-
amino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, $R_1 = H$, $R = \text{Allyl}$, $R_2 = \text{Isopropyl}$, $R_3 = H$,

5 $n = 2$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 9 g
[o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-3')]phenoxy-3 epoxy-1,2
propan, erhalten nach Beispiel 29, und 30 cm³ Isopropyl-
amin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Äthyl-
10 acetat 4,5 g [o-allyl p-(tetrahydrofurannyl-3')]phenoxy-1
isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat in Form weisser
Kristalle mit Schmelzpunkt 91 - 93 °C.

Beispiel 31

(Benzyloxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 butandiol-1,4

15 Benzylderivat wie Formel V, wo $R_1 = H$, $R = OCH_3$, $n = 2$
Man verfährt nach Beispiel 6, nur verwendet man 144 g
(Benzyloxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 Bernsteinsäure. Man er-
hält 105 g (Benzyloxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 butandiol-
1,4 in Form eines dicken Öles, das so weiterverarbeitet
20 wird.

Beispiel 32

(Benzyloxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran

Benzylderivat wie Formel III, $R_1 = H$, $R = OCH_3$, $n = 2$
 $m = 0$

25 Man verfährt wie nach Beispiel 7, nur unter Verwendung
von 105 g (Benzyloxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 butandiol-1,4,
das man nach Beispiel 31 erhalten hat. Man erhält 83 g

709884/1119

(Benzyloxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 butandiol-1,4, erhalten nach Beispiel 31. Man gewinnt 33 g (Benzyloxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran in Form eines Öles, das man in der anfallenden Form weiterverarbeitet.

5 Beispiel 33

(Hydroxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran

Formel III, $R_1 = H$, $R = OCH_3$, $n = 2$, $m = 0$

- Man verfährt nach Beispiel 8, nur verwendet man 83 g (Benzyloxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 32 erhalten hat. Man erhält nach der Filtration über Silicagel und Aufnahme in Methylencchlorid 31 g (Hydroxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran in Form wasser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 65 - 68 °C.

Beispiel 34

- 15 [o-methoxy p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II, $R_1 = H$, $R = OCH_3$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash / \\ \quad \quad \quad O \end{array}$, $n = 2$, $m = 0$

- Man verfährt nach Beispiel 9, nur verwendet man 19,7 g (Hydroxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 33. Man erhält 25 g [o-methoxy p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man in der anfallenden Form weiterverarbeitet.

Beispiel 35

- 25 [o-methoxy p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2

Formel I, $R_1 = H$, $R = OCH_3$, $R_2 = Isopropyl$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

700884/1110

Man verfährt nach Beispiel 5, nur verwendet man 10 g
 [o-methoxy p-(tetrahydrofuranyl-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2
 propan, erhalten nach Beispiel 34, und 30 cm³ Isopropyl-
 amin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Isopro-
 pyläther 3,5 g [o-methoxy p-(tetrahydrofuranyl-3')] phen-
 oxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 in Form weisser Kristal-
 le mit einem Schmelzpunkt von 53 - 54 °C.

Beispiel 36

[o-methoxy-p-(tetrahydrofuranyl-3')] phenoxy-1 t-butyl-
amino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, $R_1 = H$, $R = OCH_3$, $R_2 = t\text{-Butyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$,
 $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 10 g
 [o-methoxy p-(tetrahydrofuranyl-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2
 propan, erhalten nach Beispiel 34, und 30 cm³ t-Butyl-
 amin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Äthyl-
 acetat 4,3 g [o-methoxy p-(tetrahydrofuranyl-3')] phen-
 oxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 chlorhydrat in Form von
 weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 99 bis 101 °C.

20 Beispiel 37

(p-benzyloxyphenyl)-3 cyano-3 cyclopropyl-1 propanon-1

Formel IX, $R = H$, $R_1 = \text{Cyclopropyl}$

Man löst durch Erwärmen mit einem Rückflusskühler 97,5 g
 (p-benzyloxyphenyl)-3 cyclopropyl-1 propen-2 on-1, das
 man durch Kondensation nach Claisen aus p-benzyloxybenz-
 aldehyd und Methylcyclopropylketon erhalten hat, in 1,2 l

Methanol und 120 cm³ Äthylacetat. Zu dieser Lösung
gibt man tropfenweise rasch eine Lösung von 60 g Na-
Cyanat in 120 cm³ Wasser. Hernach kocht man 5 Std. am
Rückfluss und engt auf die Hälfte ein. Man kühlt ab und
5 fügt unter gutem Rühren langsam 500 cm³ Wasser hinzu.
Die erhaltenen Kristalle werden getrocknet, sorgsam
mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält somit
90 g (p-benzyloxyphenyl)-3 cyan-3 cyclopropyl-1 propan-
on-1 in Form von beigen Kristallen mit einem Schmelz-
10 punkt von 85 bis 86 °C.

Beispiel 38(p-benzyloxyphenyl)-3 carboxy-3 cyclopropyl-1 propanon-1Formel VI', R = H, R₁ = Cyclopropyl

Man kocht am Rückflusskühler während 24 Std. eine Lö-
15 sung von 85 g (p-benzyloxyphenyl)-3 cyan-3 cyclopropyl-1
propanon-1, erhalten nach Beispiel 37, mit Sod in 750 cm³
Wasser und 750 cm³ Äthanol.

Das Reaktionsprodukt wird gekühlt, auf 2 l Eiswasser ge-
gossen und 3-mal mit Äther extrahiert. Die Mutterlauge
20 wird in der Kälte mit 10 %iger Salzsäure angesäuert
und 3-mal mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit
Wasser gewaschen und über Na-Sulfat getrocknet. Nach Ab-
dampfen des Äthers erhält man 75,4 g (p-benzyloxyphenyl)-
3 carboxy-3 cyclopropyl-1 propanon-1 in Form weisser
25 Kristalle, die bei 96 °C schmelzen.

709884/1119

Beispiel 39

(p-benzyloxyphenyl)-3 cyclopropyl-1 butandiol-1,4

Ein Benzylderivat der Formel V, wobei $R = H$, $R_1 = \text{Cyclopropyl}$, $n = 2$.

- 5 Man verfährt nach Beispiel 6, nur geht man von 48,6 g
(p-benzyloxyphenyl)-3 carboxy-3 cyclopropyl-1 propanon-1
aus, das man nach Beispiel 38 erhalten hat. Man erhält
38 g (p-benzyloxyphenyl)-3 cyclopropyl-1 butandiol-1,4
in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von
10 125⁰ C.

Beispiel 40

(p-benzyloxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran

Benzylderivat von Formel III, wobei $R_1 = \text{Cyclopropyl}$,
 $R = H$, $n = 2$, $m = 0$

- 15 Man verfährt nach Beispiel 7, nur verwendet man 38 g
(p-benzyloxyphenyl)-3 cyclopropyl-1 butandiol-1,4, erhalten
nach Beispiel 39. Man gewinnt 29 g (p-benzyloxyphenyl)-
4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran in Form eines Öles.

Beispiel 41

- 20 (p-hydroxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran

Formel III, $R_1 = \text{Cyclopropyl}$, $R = H$, $n = 2$, $m = 0$

- Man verfährt nach Beispiel 8, nur verwendet man 29 g
(p-benzyloxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran, erhalten
nach dem Beispiel 40. Man erhält 19 g (p-hydroxy-
25 phenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran in Form weisser
Kristalle, die bei 79 - 80 °C schmelzen.

Beispiel 42

p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofurannyl-4') phenoxy-1
chlor-3 propanol-2

Formel II, R_1 = Cyclopropyl, R = H, Y = CHOHCH_2Cl , n = 2,

5 m = 0

Man erhitzt während 7 Std. auf 95 - 100 °C eine Mischung von 16,2 g (p-hydroxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 41, mit 75 cm³ Epichlorhydrin und 6 Tropfen Piperidin. Das Reaktionsprodukt wird in Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird in der Kälte mit 50 cm³ 5 %iger Salzsäure, anschliessend 3-mal mit 500 cm³ Wasser gewaschen, dann getrocknet und der Äther im Vakuum abgedampft. Man gewinnt so 22 g p-(cyclopropyl)-2' tetrahydrofurannyl-4') phenoxy-1 chlor-3 propanol-2 in Form eines öligen Rückstandes, der in der anfallenden Form weiterverwendet wird.

Beispiel 43

p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofurannyl-4') phenoxy-1 iso-
20 propylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, R_1 = Cyclopropyl, R = H, R_2 = Isopropyl, R_3 = H, n = 2, m = 0

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 11 g p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofurannyl-4') phenoxy-1 chlor-3 propanol-2, erhalten nach Beispiel 42, und 40 cm³ Iso-propylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung Aceton/Äther 8,3 g p-(cyclopropyl-2' tetrahydro-

drofurannyl-4') phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2
chlorhydrat in Form von weissen Kristallen, die bei 100°C
schmelzen.

Beispiel 44

- 5 p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofurannyl-4') phenoxy 1 t-butyl-
amino-3 propanol-2

Formel I, $R_1 = \text{Cyclopropyl}$, $R = \text{H}$, $R_2 = \text{t-Butyl}$, $R_3 = \text{H}$,
 $n = 2$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 11 g

- 10 p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofurannyl-4') phenoxy-1 chlor-3
propanol-2, erhalten nach Beispiel 42, und 40 cm³ t-Butyl-
amin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer
Mischung Aceton/Äther 9,7 g p-(cyclopropyl-2' tetrahy-
drofurannyl-4') phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 in
15 Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von
135 °C.

Beispiel 45

(Hydroxy-4 brom-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran

Formel III, $R_1 = \text{H}$, $R = \text{Br}$, $n = 2$, $m = 0$

- 20 Man verfährt nach Beispiel 22, nur verwendet man 18,3 g
(p-hydroxyphenyl)-3 tetrahydrofuran, erhalten nach Bei-
spiel 8. Nach der Filtration über Silicagel und Lösung in
Methylenchlorid erhält man 18 g (hydroxy-4 brom-3 phenyl)-3
tetrahydrofuran in Form eines farblosen Öls.

- 25 Beispiel 46

[o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2
propan

Formel II, $R_1 = H$, $R = Br$, $Y = -\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CH}_2$, $n = 2$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 9, nur verwendet man 18 g (Hydroxy-4 brom-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran, nach Beispiel 45 erhalten. Man erhält 21,5 g [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man in dieser anfallenden Form weiterverarbeitet.

Beispiel 47

10 [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, $R_1 = H$, $R = Br$, $R_2 = \text{Isopropyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 5, jedoch unter Verwendung von 11 g [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 46, und 30 cm³ Isopropylamin. Man erhält das [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2. Um daraus das Chlorhydrat zu gewinnen, löst man es in Aceton und neutralisiert durch Zugabe von Salzsäureäther. Die gebildeten Kristalle werden abgenutscht und mit Äther gewaschen. Man erhält so 7,2 g des Chlorhydrats in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 147 bis 149 °C.

Beispiel 48

25 [o-Brom p-(tetrahydrofurannyl-3')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, $R_1 = H$, $R = Br$, $R_2 = \text{t-Butyl}$, $R_3 = H$, $n = 2$, $m = 0$

709884/1119

-34-
40

- Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 10 g [o-Brom p-(tetrahydrofuran-3-yl)]phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 46, und 30 cm³ t-Butylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol
- 5 8 g [o-Brom p-(tetrahydrofuran-3-yl)]phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 144 bis 147 °C.

Beispiel 49(p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure

- 10 Formel VI, R = H, n = 3

Man verfährt nach Beispiel 1, geht jedoch von 85 g (p-methoxybenzoyl)-4 Buttersäure aus, hergestellt nach der Synthese von Friedel-Craft aus Glutarsäureanhydrid und Anisol. Man erhält 31 g (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure in Form

15 von Kristallen, die bei 190 - 195 °C schmelzen.

Beispiel 50Äthylester der (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure

Formel IV', R = H, n = 3

- Man kocht am Rückflusskühler während 6 Std. eine Lösung
- 20 von 31 g (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure, erhalten nach Beispiel 49, in 250 cm³ Äthanol, der 2 cm³ konzentrierte Schwefelsäure enthält. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Na-Sulfat getrocknet. Nach
- 25 Abtreibung des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand und wird mit Pentan gewaschen. Man erhält schliesslich 30 g Äthylester der (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure in

709884/1119

Form von farblosen Kristallen, die bei 75 bis 78 °C schmelzen.

Beispiel 51

(p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydropyran

5 Formel III, $R_1 = R = H$, $n = 3$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 14, nur geht man von 30 g des Äthylesters der (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure aus, erhalten nach Beispiel 50. Man erhält nach der Filtration über Silicagel und der Aufnahme in einer Mischung von
10 Methylenchlorid/Äther 9/1 12 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydropyran als farblose Kristalle, die bei 81 bis 83 °C schmelzen.

Beispiel 52

[p-(tetrahydropyranyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

15 Formel II, $R_1 = R = H$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash / \\ \quad \quad \quad O \end{array}$, $n = 3$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 9, nur verwendet man 11,5 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydropyran, erhalten nach Beispiel 51. Man erhält 14 g [p-(tetrahydropyranyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man in
20 der vorliegenden Form verarbeitet.

Beispiel 53

[p-(tetrahydropyranyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2

25 Formel I, $R_1 = R = H$, $R_2 = \text{Isopropyl}$, $R_3 = H$, $n = 3$, $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 5, doch unter Verwendung von 14 g

[p-(tetrahydropyrannyl-2')] phenoxy-3, epoxy-1,2 propan,
erhalten nach Beispiel 52, und 30 cm³ Isopropylamin.

Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Pentan 10,7 g

[p-(tetrahydropyrannyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3

- 5 propanol in Form von farblosen Kristallen, die bei 67
bis 68 °C schmelzen.

Beispiel 54

(p-Hydroxyphenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran

Formel III, R = H, R₁ = CH₃, n = 2, m = 0

- 10 Man gibt zu einer Lösung von 26,5 g Äthylester der p-
hydroxybenzoyl-3 methyl-2 Propionsäure in 110 cm³ Tetra-
hydrofuran tropfenweise eine Suspension Al-Li-Hydrid,
6,3 g, 110 cm³ Tetrahydrofuran, und kontrolliert die
exotherme Reaktion durch die Zugabe. Die Operation dau-
15 ert 1 Std. 30 Min.; man rührt 3 Std. weiter und lässt
über Nacht stehen. Nach dem Abkühlen fügt man zu dem
Reaktionsgemisch ein wenig Äthylacetat und mit Vorsicht
eine wässrige, gesättigte Lösung von Na-Sulfat. Wenn das
Hydrid nicht mehr reagiert, giesst man über Eis und Salz-
20 säure, extrahiert die organischen Produkte in Methylen-
chlorid, trocknet den Extrakt und verdampft das Lösungs-
mittel. Der verbleibende Rückstand (19 g) wird über Silica-
gel filtriert, und zwar nach Verdünnung mit Dichlormethane.
Man erhält so 9 g (p-hydroxyphenyl)-2 methyl-4 tetrahy-
25 drofuran in Form von farblosen Kristallen mit einem
Schmelzpunkt von 118 °C.

Beispiel 55

p-(methyl-4' tetrahydrofurannyl-2') phenoxy-3 epoxy-1,2
propan

Formel II, $R = H$, $R_1 = CH_3$, $n = 2$, $m = 0$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad O \end{array}$

5

Man rührt während 24 Std. bei Raumtemperatur eine Lösung von 9 g (p-hydroxyphenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 54; und 3,2 g Pottasche in 20 cm³ Wasser und 10 cm³ Epichlorhydrin in 150 cm³ Äthanol. Das
10 Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, dann mit einer 5 %igen Sodalösung und schliesslich wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 10 g p-(methyl-4'-tetrahydrofurannyl-2')
15 phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man so weiterverarbeitet.

Beispiel 56

p-(Methyl-4' tetrahydrofurannyl-2') phenoxy-1 isopropyl-
amino-3 propanol-2

20 Formel I, $R_3 = R = H$, $R_1 = CH_3$, $n = 2$, $m = 0$, $R_2 = \text{Isopropyl}$
Man lässt 48 Std. in einem verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur eine Mischung von 10 g p-(methyl-4' tetrahydrofurannyl-2') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 55, stehen. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum
25 eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die basischen Produkte mit einer wässrigen Lösung von 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die saure Phase wird in der Kälte

alkalisiert, mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der verbleibende Rückstand wird aus Pentan kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Pentan erhält man 4,2 g p-(Methyl-4'-tetrahydrofurannyl-2')-phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 59 - 62 °C.

Beispiel 57(p-Benzylloxyphenyl)-1 furyl-3 propen-2 on-1

10 Formel III, $R = R_1 = H$, $n = 2$

Man löst in der Wärme in 150 cm³ Äthanol 60 g p-Benzylloxyacetophenon und 24 g Furfurol. Nach dem Erkalten wird eine Lösung von 1,3 g Pottasche in 15 cm³ Äthanol, 95 %ig, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 3 Std. gerührt, dann mit 150 g Eis versetzt. Die gebildeten Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 78 g p-(Benzylloxyphenyl)-1 furyl-3 propen-2 on-1 in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 114 °C.

20 Beispiel 58(p-Hydroxyphenyl)-1 (tetrahydrofurannyl-2')-3 propan

Formel III, $R_1 = R = H$, $n = 2$, $m = 0$

Man hydriert durch 7 Std. mit 70kg Wasserstoff bei 120 °C eine Lösung von 78 g p-(Benzylloxyphenyl)-1 furyl-3 propen-2 on-1, erhalten nach Beispiel 57, in 400 cm³ Methanol in Gegenwart von Ni-Raney, das vorher mit 10 %iger Salz-

säure und 2-mal mit Wasser gewaschen wurde.

- Das Reaktionsgemisch wird anschliessend filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit 10 %iger
- 5 Pottaschelösung extrahiert. Die wässrige, alkalische Phase wird in der Kälte mit Salzsäure angesäuert und die organischen Produkte mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther im Vakuum abgedampft. Man gewinnt so 13 g (p-Hydroxy-
- 10 phenyl)-1 (tetrahydrofurannyl-2')-3 propan in Form eines Öles, das in diesem Zustand weiterverarbeitet wird.

Beispiel 59

{p-[(Tetrahydrofurannyl-2')-3 propyl] phenoxy}-3 epoxy-1,2 propan

- 15 Formel II, $R = R_1 = H$, $n = 2$, $m = 3$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad O \end{array}$

- Man verfährt nach Beispiel 55, verwendet jedoch 11,5 g (p-Hydroxyphenyl)-1 (tetrahydrofurannyl-2')-3 propan, erhalten nach Beispiel 58. Man gewinnt 14 g {p-[tetra-
- 20 hydrofurannyl-2')-3 propyl] phenoxy} -3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das in diesem Zustand weiterverwendet wird.

Beispiel 60

- {p-[(Tetrahydrofurannyl-2')-3 propyl] phenoxy} -1 isopropyl-
- 25 amino-3 propanol-2

Formel I, $R = R_1 = R_3 = H$, $n = 2$, $m = 3$, $R_2 = \text{Isopropyl}$

- Man lässt während 7 Std. bei 120 bis 130 °C in einem geschlossenen Rohr eine Lösung von 14 g {p-[(tetrahydrofurannyl-2')-3 propyl] phenoxy}-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 59, auf 30 cm³ Isopropylamin
- 5 in 30 cm³ Isopropanol einwirken. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und in 10 %iger Salzsäure aufgenommen, neutralisiert und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird auf 0 °C abgekühlt und in der Kälte mit 10 %iger Sodalösung alkalisiert. Der
- 10 Aminoalkohol wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet über Na-Carbonat und mit Aktivkohle entfärbt. Nach dem Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 7,5 g eines öligen Rückstandes, der durch Zugabe von Maleinsäure, gelöst
- 15 in Aceton, in das Maleat verwandelt wird. Das Salz kristallisiert aus einer Mischung Aceton/Äther aus. Die Kristalle werden abgenutscht, mit einer Mischung von Aceton/Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 8,2 g {p-[(Tetrahydrofurannyl-2')-3 propyl] phenoxy}-1 isopropylamino-3
- 20 propanol-2 in Form von farblosen Kristallen, die bei 127 bis 129 °C schmelzen.

Beispiel 61(Furyl-2) (p-methoxyphenyl) ketonFormel XIV, R₁ = R = H, n = 2, m = 1

- 25 Man rührt während 4 Std. bei 55 °C eine Mischung von 270 g Furan-2 Carbonsäure, 340 g Anisol und 2 kg Polyphosphorsäure. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und die

700884/1119

-41-

organischen Produkte mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird sorgfältig mit Wasser, einer 5 %igen Sodalösung und nochmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der verbleibende, ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 262 g Furyl-2 p-methoxyphenylketon in Form farbloser Kristalle.

$Eb_2 \text{ mm Hg} = 160 - 168 ^\circ\text{C}$, $F = 56 - 58 ^\circ\text{C}$

Beispiel 62

(Furyl-2) (p-hydroxyphenyl) keton

10 Formel XIII, $R_1 = R = H$, $n = 2$, $m = 1$

Man erhitzt während 1 Std. auf $210 ^\circ\text{C}$ eine Mischung von 30 g (Furyl-2) (p-methoxyphenyl)keton, erhalten nach Beispiel 61, und 90 g Pyridinchlorhydrat. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und der gebildete Niederschlag abgenutscht. Der Niederschlag wird in einer 5 %igen Pottaschelösung aufgenommen. Die alkalische, wässrige Lösung wird sorgfältig mit Äther gewaschen und in der Kälte angesäuert. Die entstehenden Kristalle werden abgenutscht und getrocknet. Man erhält 16,5 g (Furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von $163 ^\circ\text{C}$.

Beispiel 63

p-Furfurylphenol

Formel XI, $R_1 = R = H$, $n = 2$, $m = 1$

25 Man erhitzt auf 70 bis $80 ^\circ\text{C}$ eine Lösung 14,5 g (Furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton, erhalten nach Beispiel 62, in 65 cm^3 Wasser, das 6 g Pottasche enthält.

709884/1119

-42-

Man setzt langsam mit einem Spatel 12 g Kaliumborhydrid hinzu. Die Mischung wird anschliessend 4 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, über Eis gegossen und bei 0 °C mit 10 %iger Salzsäure angesäuert. Die organischen Produkte werden mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 12 g öligen Rückstand, der im Vakuum destilliert wird. Man gewinnt so 9 g p-Furfurylphenol in Form von farblosen Kristallen.

$Eb_2 \text{ mm Hg} = 135 - 138 \text{ } ^\circ\text{C}$, $F = \text{unter } 50 \text{ } ^\circ\text{C}$.

10 Beispiel 64

p-Tetrahydrofurfuryl-phenol

Formel III, $R_1 = R = H$, $n = 2$, $m = 1$

Man hydriert während 1 Std. 15 Min. mit 50 kg Wasserstoff eine Lösung von 10 g p-furfuryl-phenol, erhalten nach Beispiel 63, in 100 cm³ Wasser, das 2,6 g Soda enthält, in Gegenwart von 2 g Ni-Raney. Das Reaktionsgemisch wird durch Filtration vom Katalysator getrennt und mit Äther extrahiert. Die alkalische, wässrige Phase wird mit 10 %iger Salzsäure bei 0 °C angesäuert und die organischen Produkte mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, der Äther im Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand (8 g) wird im Vakuum destilliert. Man erhält so 5 g p-tetrahydrofurfuryl-phenol in Form eines farblosen Öls.

25 $Eb_{3,5} \text{ mm Hg} = 155 - 158 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Beispiel 65p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II, $R = R_1 = H$, $n = 2$, $m = 1$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad O \end{array}$

- 5 Man verfährt wie im Beispiel 55, nur verwendet man 5 g p-Tetrahydrofurfuryl-phenol, erhalten nach Beispiel 64. Man erhält 5,8 g p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das so in diesem Zustand weiterverwendet wird.

10 Beispiel 66p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2

Formel I, $R = R_1 = R_3 = H$, $n = 2$, $m = 1$, $R_2 = \text{Isopropyl}$

- Man verfährt wie nach Beispiel 56, nur verwendet man 2,5 g p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 65. Man erhält 2,4 g p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 58 bis 60 °C.

Beispiel 6720 o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenol

Formel III, $R_1 = H$, $R = Br$, $n = 2$, $m = 1$

- Eine Lösung von 8 g p-tetrahydrofurfuryl phenol, erhalten nach Beispiel 64, in 100 cm³ Dimethylformamid wird durch ein Eis/Wasser-Gemisch abgekühlt. Man fügt in kleinen Portionen 8,5 g N-Brombernsteinsäure mit dem Spatel hinzu, lässt auf Raumtemperatur abkühlen, rührt 6 Std. und lässt über Nacht stehen. Das Reaktionsgemisch wird

700884/1118

-44-

über Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers erhält man 10 g Rückstand, der in einer Mischung Äther/Aceton/Petroläther aufgenommen wird.

- 5 Das unlösliche Produkt, das sich abscheidet (1,2 g) entspricht o-Dibrom p-tetrahydrofurfuryl phenol und wird durch Filtration abgetrennt. ($T = 143 - 147^\circ\text{C}$). Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropyläther erhält man 4,5 g
- 10 o-Brom-p-tetrahydrofurfuryl phenol in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 89 bis 91 $^\circ\text{C}$.

Beispiel 68

o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II, $R_1 = \text{H}$, $R = \text{Br}$, $n = 2$, $m = 1$, $Y = \begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$

15

- Man verfährt nach Beispiel 55, nur verwendet man 4,5 g o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenol, erhalten nach Beispiel 67. Man erhält 5 g o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man in der
- 20 vorliegenden Form weiterverwendet.

Beispiel 69

o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2

Formel I, $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R = \text{Br}$, $n = 2$, $m = 1$, $R_2 = \text{t-Butyl}$

- 25 Man verfährt nach Beispiel 56, nur verwendet man 5 g p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten

- nach Beispiel 68, und 10 cm³ t-Butylamin. Man erhält ein Öl, das in Äther unter Zugabe von Salzsäureäther gelöst wird. Das gebildete, kristallisierte Chlorhydrat wird abgenutzt, mit Äther gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält so 4 g o-Brom p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-Butylamino-3 propanol-2 in Form farbloser Kristalle von Chlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 164 - 166 °C.

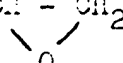
Beispiel 70

- 10 (Hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran
Formel III, R = Cl, R₁ = CH₃, n = 2, m = 0
Eine Lösung von 21 g (p-hydroxyphenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 54, in 210 cm³ Dimethylformamid, wird durch eine Mischung Eis/Wasser gekühlt.
- 15 Man fügt in kleinen Portionen 15,8 g N-Chlorbernsteinsäure und lässt auf Raumtemperatur abkühlen. Nach 8 Std. Rühren lässt man durchweg 24 Std. stehen. Das Reaktionsprodukt wird in einem Eis/Wasser-Gemisch belassen und die organischen Produkte mit Äther extrahiert. Der Extrakt
- 20 wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers erhält man 2,46 g Rückstand. Dieser Rückstand wird mit einer Mischung Äther/Pentan verrieben und die gebildeten Kristalle aus Isopropyläther umkristallisiert. Man erhält schliesslich 14,4 g (Hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-2
- 25 methyl-4 tetrahydrofuran in Form farbloser Kristalle, die bei 101 bis 103 °C schmelzen.

709884/1119

Beispiel 71

[o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofurananyl-2')] phenoxy-3
epoxy-1,2 propan

Formel II, R = Cl, R₁ = CH₃, n = 2, m = 0, Y = 

5

Man rührt 24 Std. lang bei Raumtemperatur eine Lösung von 4,3 g (Hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 70, 1,5 g Pottasche, gelöst in 10 cm³ Wasser und 7,5 cm³ Epichlorhydrin in 75 cm³ Äthanol.

10

Das Reaktionsgemisch wird dann im Vakuum eingedampft, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser, einer 5 %igen Soda-lösung und wiederum mit Wasser gewaschen. Man erhält nach Abtreibung des Chloroforms 5,2 g [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofurananyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das in der anfallenden Form weiterverarbeitet wird.

15

Beispiel 72

[o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofurananyl-2')] phenoxy-1
isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

20

Formel I, R = Cl, R₁ = CH₃, R₃ = H, n = 2, m = 0, R₂ = Isopropyl

Man lässt 48 Std. bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kolben eine Mischung von 6,5 g [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofurananyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 71, und 15 cm³ Isopropylamin stehen. Das Reaktionsprodukt wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand

25

700864/1118

-47-

ORIGINAL INSPECTED
JAN 10 1960

~~47~~
53

- in Äther aufgenommen und die basischen Produkte mit einer 10 %igen wässrigen Lösung von Salzsäure extrahiert. Die saure Phase wird in der Kälte alkalisiert und die organischen Stoffe mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der klare Rückstand (6 g) wird in 50 cm³ Äther gelöst. Man gibt in der Kälte solange Salzsäureäther hinzu, bis der pH-Wert im sauren Bereich liegt. Die erhaltenen Kristalle werden abgenutscht und sorgsam mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 5,7 g [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat in Form von farblosen Kristallen, die bei 102 - 104 °C schmelzen.

Beispiel 73

- 15 [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Maleat

Formel I, R = Cl, R₁ = CH₃, R₂ = H, n = 2, m = 0, R₂ = t-Butyl

- Man verfährt wie nach Beispiel 72, nur verwendet man 5,2 g [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuran-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 71, und 15 cm³ t-Butylamin. Man erhält 5,7 g Base in Form eines öligen Rückstandes. Um daraus das Maleat zu gewinnen, versetzt man ihn mit einer Maleinsäurelösung in Äther/Aceton.
- 25 Nach dem Absaugen und Waschen mit Äther erhält man 6,1 g [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1 t-Butylamino-3 propanol-2 Maleat in Form von farblosen

709884/1118

ORIGINAL INSPECTED

Kristallen, die bei 51 bis 54 °C schmelzen.

Beispiel 74

o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenol

Formel III, $R_1 = H$, $R = Cl$, $n = 2$, $m = 1$

- 5 Man verfährt wie bei Beispiel 70, nur verwendet man 20 g p-tetrahydrofurfuryl phenol, erhalten nach Beispiel 64. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung von Isopropyläther/Pentan 17,2 g o-chlor p-tetrahydrofurfuryl phenol in Form farbloser Kristalle, die bei
- 10 54 bis 57 °C schmelzen.

Beispiel 75

o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II, $R_1 = H$, $R = Cl$, $n = 2$, $m = 1$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad O \end{array}$

- 15 Man verfährt nach Beispiel 71, nur verwendet man 8,6 g o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenol, erhalten nach Beispiel 74. Man erhält 10 g o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das in dieser anfallenden Form weiterverarbeitet wird.

20 Beispiel 76

o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat

Formel I, $R_1 = R_3 = H$, $R = Cl$, $n = 2$, $m = 1$, $R_2 = \text{Isopropyl}$

- Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 10 g
- 25 o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 75, und 20 cm³ Isopropylamin. Man erhält die Base in Form eines öligen Rückstandes. Dieser

709884/1119

-49-
55

Rückstand wird in 50 cm³ Äther gelöst und in der Kälte mit Salzsäureäther bis zur sauren Reaktion versetzt.

Der erhaltene, kristalline Niederschlag wird abgenutscht und sorgfältig mit Äther gewaschen. Man erhält so 9,3 g o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat in Form von farblosen Kristallen, die bei 99 bis 102 °C schmelzen.

Beispiel 72

o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butylamino-3

10 propanol-2 Chlorhydrat

Formel I, $R_1 = R_3 = H$, $R = Cl$, $n = 2$, $m = 1$, $R_2 = t\text{-Butyl}$

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 8 g o-Chlor-p-tetrahydrofurfurylphenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 75, und 15 cm³ t-Butylamin. Man erhält die Base in Form eines öligen Rückstandes. Er wird in 50 cm³ Äther gelöst und in der Kälte solange mit Salzsäureäther versetzt, bis der pH-Wert im sauren Bereich liegt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und sorgfältig mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 5,2 g o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat in Form von farblosen Kristallen, die bei 128 bis 131 °C schmelzen.

Beispiel 73

p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2

25 Maleat

Formel I, $R_1 = R_3 = R = H$, $n = 2$, $m = 1$, $R_2 = t\text{-Butyl}$

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 12 g

700884/1119

-50-

ORIGINAL INSPECTED

~~-50-~~
56

p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten
 nach Beispiel 65, und 20 cm³ t-Butylamin. Man erhält
 die Base in Form eines öligen Rückstandes, aus dem man
 durch Zugabe von Maleinsäure, gelöst in einem Gemisch
 5 aus Aceton/Äther, das Meleat erhält. Nach dem Absaugen
 und Waschen der Kristalle mit Äther erhält man 11 g
 p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2
 Meleat in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelz-
 punkt von 144 bis 147 °C.

10 Beispiel 79

(Methyl-5 furyl-2) (p-methoxyphenyl)keton

Formel XIV, R₁ = CH₃, R = H, n = 2, m = 1

Man bereitet das Magnesiumsalz von 4-Bromanisol, indem
 man von 150 g 4-Bromanisol und 20 g Magnesium in 400 cm³
 15 Tetrahydrofurananhydrit ausgeht. Zu dieser Lösung gibt
 man tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 75 g
 Methyl-5 furyl-2 nitril in 100 cm³ Tetrahydrofuran. Man
 rührt zunächst 1 Std. bei Raumtemperatur, dann 4 Std. am
 Rückflusskühler. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend
 20 gekühlt, Eis und 300 cm³ 20 %ige Schwefelsäure zugegeben.
 Dann rührt man 1 Std. bei Raumtemperatur und 2 Std. 30
 min. bei 60 °C. Nach dem Abkühlen gibt man Wasser hin-
 zu, extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser und trocknet
 über Na-Sulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man
 25 127 g Rückstand, der im Vakuum destilliert wird. Man er-
 hält so 96 g (Methyl-5 furyl-2 (p-methoxyphenyl) keton

700884/1118

-51-

BAD ORIGINAL

~~51-~~
57

in Form eines farblosen Oles. LB_2 mm LG = 205 bis 215 °C.

Beispiel 80

(Methyl-5 furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton

Formel XIII, $R_1 = CH_3$, $R = H$, $n = 2$, $m = 1$

- 5 Zu einer Lösung von 96 g von (Methyl-5 furyl-2 (p-methoxyphenyl)keton, erhalten nach Beispiel 79, in 150 cm³ Chlorbenzol fügt man vorsichtig mit dem Spatel 96 g Aluminiumchlorid. Nach Beendigung der Zugabe erhitzt man das Reaktionsgemisch 1 St. d. auf 150 °C, kühlt ab, gibt
- 10 Wasser und Chloroform hinzu und trennt die organische Phase. Diese wird durch Zugabe von 10 %iger Pottaschelösung extrahiert. Die basische Lösung wird in der Kälte angesäuert, der gebildete Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 84 g
- 15 (Methyl-5 furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton in der Form von farblosen Kristallen, die bei 201 °C schmelzen.

Beispiel 81

p-(methyl-5 furyl)phenol

Formel XI, $R_1 = CH_3$, $R = H$, $n = 2$, $m = 1$

- 20 Man erhitzt eine Lösung von 84 g (Methyl-5 furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton, erhalten nach Beispiel 80, in 350 cm³ Wasser, das 46,5 g Pottasche enthält. Zu dieser Lösung gibt man langsam mit dem Spatel 45 g K-Borhydrid. Das Reaktionsgemisch wird 1 Std. 30 Min. auf dem Wasser-
- 25 bad erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen und bei 0 °C mit 10 %iger Salzsäure angesäuert. Die organischen Produkte werden mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Was-

700884/1118

-52-

ORIGINAL INSPECTED

~~52~~
58

5 zer gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 85 g eines öligen Rückstandes, der im Vakuum destilliert wird. Man erhält so 50,7 g p-(methyl-5 furfuryl) phenol in Form eines Oles. Eb_1 mm Hg = 130 bis 135 °C.

Beispiel 32

p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol

Formel III, $R_1 = CH_3$, $R = H$, $n = 2$, $m = 1$

10 Man hydriert während einer Stunde und 15 Minuten mit 50 kg Wasserstoff bei 110 °C eine Lösung von 50,7 g p-(Methyl-5 furfuryl)phenol, erhalten aus Beispiel 31, in 200 cm³ Wasser, das 19,5 g Soda enthält, in Gegenwart von 10 g Ni-Raney. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend zur Entfernung des Katalysators filtriert und mit Äther extrahiert. Die wässrige, alkalische Phase wird bei 0 °C mit 10 %iger Salzsäure angesäuert und die organischen Produkte mit Äther extrahiert.

20 Die Äther-Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, der Äther im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält so 20 g p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol in Form von farblosen Kristallen. Eb_2 mm Hg = 160 bis 175 °C, $F = 77$ °C.

Beispiel 33

p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

25 Formel II, $R_1 = CH_3$, $R = H$, $n = 2$, $m = 1$, $Y = \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \text{CH}_2$

~~57~~
59

Man verfährt nach Beispiel 71, nur verwendet man 7 g
p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol, erhalten nach
Beispiel 82. Man erhält 9 g p-(Methyl-5 tetrahydrofur-
furyl)phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles,
5 das man in dieser anfallenden Form weiterverarbeitet.

Beispiel 84

p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-1 isopropylamino-3
propanol-2 Maleat

Formel I, $R = H$, $R_1 = CH_3$, $n = 2$, $m = 1$, $R_2 = H$, $R_2 =$
10 $=$ Isopropyl

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 9 g
p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-3 epoxy-1,2 pro-
pan, erhalten nach Beispiel 83, und 20 cm³ Isopropylamin.
Man erhält die Base in Form eines öligen Rückstandes,
15 aus dem man das Maleat durch Hinzufügen von Maleinsäure,
in einem Gemisch Äther/Aceton gelöst, erhält. Nach dem
Umkristallisieren aus Aceton erhält man 5,8 g p-(Methyl-5
tetrahydrofurfuryl)phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2
Maleat in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelz-
20 punkt von 102 bis 103 °C.

Beispiel 85

o-Brom p-(methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol

Formel III, $R_1 = CH_3$, $R = Br$, $n = 2$, $m = 1$

Man verfährt nach Beispiel 70, nur verwendet man 7,3 g
25 p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol, erhalten nach Bei-
spiel 82, und 6,8 g N-Brombernsteinsäureimid. Man erhält
nach der Umkristallisation aus Heptan 6,3 g o-Brom p-

700884/1118

-54-

ORIGINAL INSPECTED

-54-
60

(methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 101 °C.

Beispiel 86

o-Brom p-(methyl-5 tetrahydrofurfuryl) phenoxy-3 epoxy-

5 1,2 propan

Formel II, $R_1 = CH_3$, $R = Br$, $n = 2$, $m = 1$, $Y = \begin{array}{c} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad O \end{array}$

Man verfährt nach Beispiel 71, nur verwendet man 6,3 g o-Brom p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol, erhalten
10 nach Beispiel 84. Man erhält 7,3 g o-Brom p-(methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das in diesem Zustand weiterverarbeitet wird.

Beispiel 87

15 [o-Brom p-(methyl-5 tetrahydrofurfuryl)] phenoxy-1 t-
butylamino-3 propanol-2 Maleat

Formel I, $R = Br$, $R_1 = CH_3$, $n = 2$, $m = 1$, $R_3 = H$, $R_2 =$
 $= t\text{-Butyl}$

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 7,3 g
20 [o-Brom p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 86, und 20 cm³ t-Butylamin. Man erhält 7 g Base in Form eines öligen Rückstandes, der durch Zusatz von Maleinsäure in einem Gemisch von Äther/Aceton in das Maleat umgewandelt wird. Die er-
25 haltenen Kristalle werden abgesaugt und mit Äther gewaschen. Man erhält so 7,7 g [o-Brom p-(Methyl-5 tetra-

-55-
-3-

709884/1119

ORIGINAL INSPECTED

hydrofurfuryl)] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Molat
in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt
von 85 bis 88 °C.

Beispiel 88

5 (Furyl-2)(methoxy-4 n-propyl-3 phenyl)keton

Formel XIV, $R_1 = H$, $R = n\text{-Propyl}$, $n = 2$, $m = 1$

- Zu einer Lösung von 64 g n-Propyl-2 methoxy-1 Benzol in
600 cm³ Dichlormethan, in der 60 g Al-Chlorid suspendiert
sind, gibt man tropfenweise unter Kühlung mit Eis/Wasser-
10 Gemisch eine Lösung von 56 g Duran-2 carbonsäurechlorid in
100 cm³ Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird an-
schliessend gerührt, 3 1/2 Std. bei Raumtemperatur. Die
Lösung wird über Eis/Wasser-Gemisch ausgegossen und mit
Salzsäure angesäuert. Die Dichlormethan-Phase wird dekan-
15 tiert, mit Wasser gewaschen, dann mit einer 5 %igen Soda-
lösung und wiederum mit Wasser über Na-Sulfat getrocknet.
Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand
im Vakuum destilliert. Man erhält so 112,5 g (Furyl-2)
(methoxy-4 n-propyl-3 phenyl)keton in Form einer farb-
20 losen Flüssigkeit. $Eb_2 \text{ mm Hg} = 175 \text{ bis } 190 \text{ } ^\circ\text{C}.$

Beispiel 89

(Furyl-2)(hydroxy-4 n-Propyl-3 phenyl)keton

Formel XIII, $R_1 = H$, $R = n\text{-Propyl}$, $n = 2$, $m = 1$

- Man verfährt nach Beispiel 80, nur verwendet man 112,5 g
25 (Furyl-2)(methoxy-4 n-propyl-3 phenyl)keton, erhalten nach
Beispiel 88. Man erhält 95,5 g (Furyl-2)(hydroxy-4 n-
propyl-3 phenyl)keton in Form farbloser Kristalle mit

708884/1118

einem Schmelzpunkt von 102 °C.

Beispiel 90

o-n-Propyl p-furfurylphenol

Formel XI, $R_1 = H$, $R = n\text{-Propyl}$, $n = 2$, $m = 1$

- 5 Man verfährt nach Beispiel 81, nur verwendet man 95,5 g (Furyl-2)(hydroxy-4 n-propyl-3 phenyl)keton, erhalten nach Beispiel 89. Man erhält nach der Vakuumdestillation 26,0 g o-n-Propyl p-furfurylphenol in Form eines farblosen Öls. $Eb_{2 \text{ mm Hg}} = 158 \text{ bis } 160 \text{ °C}$.

10 Beispiel 91

o-n-Propyl-p-tetrahydrofurfurylphenol

Formel III, $R_1 = H$, $R = n\text{-Propyl}$, $n = 2$, $m = 1$

- Man hydriert während 16 Std. mit 40 kg Wasserstoff bei Raumtemperatur eine Lösung von 25,8 g o-n-Propyl p-furfurylphenol, erhalten nach Beispiel 90, in 100 cm³ Wasser, das 8,1 g Pottasche enthält, in Gegenwart von Ni-Raney.

- Das Reaktionsgemisch wird zur Abtrennung des Katalysators filtriert und mit Äther extrahiert. Die alkalische Phase wird mit 10 %iger Salzsäure angesäuert und die organischen Substanzen mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, der Äther im Vakuum abgedampft und der Rückstand (25 g) im Vakuum destilliert. Man erhält so 21 g o-n-Propyl p-tetrahydrofurfurylphenol in Form eines farblosen Öls. $Eb_{2 \text{ mm Hg}} = 185 \text{ °C}$.

Beispiel 92[o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-3 epoxy-1,2propan

Formel II, $R_1 = H$, $R = n\text{-Propyl}$, $n = 2$, $m = 1$, $Y = \begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$

5

Man verfährt nach Beispiel 71, nur verwendet man 21 g o-n-Propyl p-tetrahydrofurfurylphenol, erhalten nach Beispiel 91. Man erhält 24,3 g [o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das man in diesem anfallenden Zustand weiterverarbeitet.

10

Beispiel 93[o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-1 t-butylamino-3propanol-2 Maleat

Formel I, $R_1 = H$, $R = n\text{-Propyl}$, $n = 2$, $m = 1$, $R_3 = H$, $R_2 = t\text{-Butyl}$

15

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 14,3 g [o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 92, und 25 cm³ t-Butylamin. Man erhält 9,2 g Base in Form eines öligen Rückstandes.

Um daraus das Maleat zu erhalten, setzt man Maleinsäure in einer Mischung Aceton/Äther hinzu. Nach dem Absaugen und Waschen mit Äther erhält man 10,9 g [o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Maleat in Form von farblosen Kristallen, die bei 106 bis 108 °C schmelzen.

25

Beispiel 94

[o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-1 isopropyl-
amino-3 propanol-2 Chlorhydrat

Formel I, $R_1 = H$, $R = n\text{-Propyl}$, $n = 2$, $m = 1$, $R_3 = H$,

5 $R_2 = \text{Isopropyl}$

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 10 g

[o-n-propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-3 epoxy-1,2

propan, erhalten nach Beispiel 92, und 20 cm³ Isopropyl-

amin. Man erhält 7,4 g der Base in Form eines öligen Rück-

10 standes, der in Äther gelöst wird, und wird durch Zugabe

von Salzsäureäther sauer eingestellt. Die erhaltenen

Kristalle werden abgesaugt und sorgfältig mit Äther ge-

waschen. Nach dem Trocknen erhält man 7,5 g [o-n-Propyl

p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2

15 Chlorhydrat in Form von farblosen Kristallen, die bei 108

bis 111 °C schmelzen,

Die pharmakologischen Anwendungsbereiche der Produkte

gemäss der Erfindung werden nachfolgend gegeben.

I - Hemodynamische Cardiovasculaire beim Hund

20 A) Eigenwirkung

Verfahren:

Hunde jeder Art, männlich oder weiblich, werden mit Na-

mebubarbital betäubt (30 mg/kg I.V.) und künstlich durch

eine Pumpe Pesty RPP beatmet. Sie erhalten einen Über-

25 schuss an Sauerstoff. Man misst:

~~60~~
65

- den Druck der Schlagader (p.a. syst.), systolisch
und (p.a. diast.) diastolisch,
 - die Herzfrequenz (F.C.)
 - die myocardiale Kontraktionskraft (F. Co)
- 5 Die Signale werden von einem Dynograph von Beckmann verstärkt und aufgezeichnet. Man berechnet:
- den mittleren, arteriellen Druck (P.A. moy.) = diastolischer Druck + $0,43$ (systolischer Druck - diastolischer Druck).
- 10 Die Versuchsprodukte werden in Vene injiziert, in Dosen von 0,125, 0,50, 2 und 4 mg/kg, gelöst in wässriger, 9 %iger Kochsalzlösung.

Resultate:

- Die Tabelle I (nachfolgend) zeigt die mittleren Resultate in Prozenten der Änderung der Ausgangswerte der verschiedenen gemessenen Parameter der einzelnen Versuche.
- 15

B) β -blockierende WirkungVerfahren:

- Die adrenergetische, β -blockierende Wirkung der einzelnen Proben wurde an denselben Hunden durchgeführt, im Vergleich zur Einwirkung von Isoprenalin auf β_1 und β_2 .
- 20
- Man berechnet die prozentuale Verminderung der β_1 -Wirkung (Erhöhung der myocardiälen Kontraktionskraft) und der β_2 -Wirkung (Verminderung des arteriellen, diastolischen Drucks) von Isoprenalin, in Funktion der einzelnen Dosen der verschiedenen Versuchsproben.
- 25

700884/1119

Resultate:

Die Tabellen II und III (nachfolgend) fassen die prozentuale, mittlere Verminderung der Wirkung β_1 und β_2 von Isoprenalin zusammen.

5 II - Toxische Wirkungen

Die letale Dosis 50 bei Ratten erreicht bei den einzelnen Versuchen zwischen 64 und 256 mg/kg. Diese Produkte werden auf dem intraperitonischen Weg angewendet.

Die Produkte der einzelnen Beispiele ergeben eine β_1 -
10 blockierende Wirkung und können bei Angina pectoris und arterieller Hypertonie als Therapeutikum verwendet werden; sie können in täglichen Dosen (oral) von 100 bis 400 mg, intravenös 25 - 100 mg, angewendet werden.

Die Produkte können als Pillen zu je 25 und 100 mg oder
15 als Injektionsampullen in Dosen zu 5 und 25 mg hergestellt werden.

Tabelle I

Produkt Beispiel Nr.	Dosis mg/kg I.V.	Mittlerer Druck, Δ%	Herzfrequenz, Δ%	Kontraktions- kraft, Δ%	Dauer der Wirkung in Min.
5	0,5	- 6	- 15	- 15	5
	4,0	- 27	- 13	- 27	> 10
10	0,5	- 13	- 19	- 11	10
	4,0	- 55	- 22	- 45	> 30
16	0,5	- 6	- 10	- 17	5
	4,0	- 11	- 12	- 20	25
43	0,5	- 4	- 16	- 30	20
	4,0	- 53	- 15	- 56	> 30
44	0,5	- 5	- 11	- 15	5
	4,0	- 54	- 10	- 56	> 30
30	0,5	- 4	- 6	- 20	20
	4,0	- 45	- 9	- 57	> 30
20	0,5	- 6	- 6	- 14	5
	4,0	- 38	- 10	- 30	> 30
17	0,5	- 16	- 14	- 18	15
	4,0	- 45	- 10	- 46	> 30
21	0,5	- 5	- 2	- 3	2
	4,0	- 35	- 5	- 27	15
24	0,5	- 4	- 4	- 6	5
	4,0	- 30	- 9	- 32	15
35	0,5	- 4	- 12	- 7	5
	4,0	- 21	- 24	- 33	20
53	0,5	+ 2	+ 5	+ 3	2
	4,0	- 49	- 4	- 35	20

Tabelle I (Fortsetzung 1)

Produkt Beispiel Nr.	Dosis mg/kg I.V.	Mittlerer Druck, Δ %	Herzfrequenz, Δ %	Kontraktions- kraft, Δ %	Dauer der Wirkung in Min.
36	0,5	- 5	- 8	- 13	10
	4,0	- 23	- 9	- 27	15
12	0,5	- 6	- 9	- 18	15
	4,0	- 42	- 4	- 39	> 30
13	0,5	- 8	- 9	- 7	5
	4,0	- 32	- 29	- 27	20
25	0,5	- 8	- 3	- 3	5
	4,0	- 36	- 7	- 23	10
26	0,5	- 5	- 9	- 7	5
	4,0	- 45	- 16	- 26	20
27	0,5	- 2	- 5	- 8	5
	4,0	- 36	+ 24	- 16	20
47	0,5	- 0	0	0	
	4,0	- 40	- 1	- 36	25
48	0,5	- 4	- 11	- 3	> 15
	4,0	- 43	- 9	- 35	> 30
60	0,5	- 8	- 4	- 8	5
	4,0	- 55	- 5	- 51	20
56	0,5	- 6	- 10	- 6	3
	4,0	- 43	- 5	- 35	20
66	0,5	- 7	- 10	- 18	20
	4,0	- 34	- 4	- 44	> 40
69	0,5	- 3	- 4	- 8	5
	2,0	- 22	- 5	- 21	> 20

~~64~~
69

Tabelle I (Fortsetzung 2)

Produkt Beispiel Nr.	Dosis mg/kg I.V.	Mittlerer Druck, Δ %	Herzfrequenz, Δ %	Kontraktions- kraft, Δ %	Dauer der Wirkung in Min.
72	0,5	- 2	- 10	- 9	15
	4,0	- 28	- 11	- 31	> 20
73	0,5	- 6	- 10	- 10	> 15
	4,0	- 32	- 7	- 25	> 20
76	0,5	- 6	- 6	- 9	15
	4,0	- 39	- 5	- 34	> 20
77	0,5	- 6	- 5	- 4	15
	2,0	- 36	- 3	- 26	> 20
78	0,5	- 9	- 10	- 16	> 15
	4,0	- 42	- 8	- 58	> 30
84	0,5	- 2	- 6	- 13	> 15
	4,0	- 35	- 8	- 43	> 30
87	0,5	- 4	- 2	- 10	15
	4,0	- 33	- 3	- 33	30
93	0,5	- 8	- 5	- 10	> 15
	4,0	- 46	- 8	- 37	> 20
94	0,5	- 4	- 6	- 6	> 15
	4,0	- 35	- 8	- 25	> 20

709884/1119

ORIGINAL INSPECTED

-65-
70Tabelle IIProzentsätze der β 1-blockierenden Wirkung von Isoprenalalin

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)			
	0,125	0,5	2,0	4,0
5	+ 47	+ 77	+ 89	+ 95
10	+ 27	+ 62	+ 91	+ 97
16	+ 13	+ 43	+ 70	+ 86
43	+ 19	+ 47	+ 67	+ 70
44	0	+ 23	+ 55	+ 81
30	+ 32	+ 68	+ 85	+ 91
20	+ 43	+ 73	+ 86	+ 100
17	+ 9	+ 45	+ 82	+ 90
21	+ 85	+ 97	+ 100	+ 100
24	+ 26	+ 62	+ 88	+ 97
35	0	+ 19	+ 42	+ 44
53	+ 13	+ 45	+ 80	+ 90

~~68~~
71

Tabelle II (Fortsetzung)

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)				
	0,032	0,125	0,50	2,0	4,0
36	-	+ 25	+ 55	+ 95	+ 100
12	-	+ 46	+ 72	+ 84	+ 90
13	-	+ 12	+ 32	+ 87	+ 93
25	-	+ 65	+ 96	+ 100	+ 100
26	-	+ 14	+ 31	+ 62	+ 89
27	-	0	0	0	+ 8
47	-	+ 66	+ 100	+ 100	+ 100
48	+ 30	+ 78	+ 100	+ 100	+ 100
60	+ 24	+ 47	+ 74	+ 90	+ 100
56	+ 42	+ 63	+ 92	+ 100	+ 100
66	+ 50	+ 78	+ 93	+ 95	+ 100
69	+ 78	+ 100	+ 100	+ 100	+ 100
72	+ 4	+ 38	+ 67	+ 92	+ 97
73	+ 28	+ 41	+ 76	+ 94	+ 97
76	+ 30	+ 60	+ 92	+ 97	+ 95
77	+ 57	+ 89	+ 99	+ 100	+ 100
78	+ 13	+ 37	+ 53	+ 70	+ 78

709884/1119

2733305

~~-67-~~
72Tabelle II (Fortsetzung 2)

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)				
	0,032	0,125	0,50	2,0	4,0
84	+ 9	+ 35	+ 63	+ 80	+ 100
87	+ 39	+ 85	+ 98	+ 100	+ 100
93	+ 29	+ 58	+ 86	+ 95	+ 96
94	+ 30	+ 62	+ 90	+ 95	+ 100

709884/1119

Tabelle IIIProzentsätze der β 2-blockierenden Wirkung von Isoprenalin

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)			
	0,125	0,5	2,0	4,0
5	+ 40	+ 18	+ 36	+ 18
10	+ 35	+ 18	+ 31	+ 44
16	+ 36	+ 36	+ 46	+ 57
43	+ 11	+ 17	+ 15	+ 8
44	0	+ 9	+ 9	+ 55
30	+ 10	+ 41	+ 50	+ 60
20	+ 15	+ 25	+ 29	+ 54
17	0	+ 10	+ 53	+ 36
21	+ 23	+ 42	+ 37	+ 53
24	+ 22	+ 19	+ 33	+ 36
35	+ 10	+ 29	+ 12	+ 31
53	+ 9	+ 9	+ 20	+ 39

~~69~~
74


Tabelle III (Fortsetzung)

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)				
	0,032	0,125	0,50	2,0	4,0
36	-	+ 10	+ 20	+ 45	+ 50
12	-	+ 25	+ 45	+ 35	+ 50
13	-	+ 6	+ 15	+ 30	+ 49
25	-	+ 22	+ 16	+ 33	+ 60
26	-	+ 6	+ 13	+ 11	+ 5
27	-	+ 38	+ 21	0	0
47	-	+ 27	+ 34	+ 27	+ 41
48	+ 16	+ 25	+ 46	+ 66	+ 83
60	0	0	+ 3	+ 9	+ 15
56	+ 9	+ 7	+ 8	0	+ 5
66	+ 17	+ 24	+ 33	+ 57	+ 83
69	+ 33	+ 59	+ 72	+ 85	+ 77
72	+ 9	+ 11	+ 46	+ 31	+ 54
73	+ 10	+ 6	+ 13	+ 13	+ 13
76	0	0	+ 1	+ 18	+ 58
77	+ 20	+ 25	+ 44	+ 67	+ 83
78	0	+ 9	+ 13	+ 18	+ 78
709884/1119					

2733305

~~70~~
75Tabelle III (Fortsetzung 2)

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)				
	0,032	0,125	0,50	2,0	4,0
84	+ 37	+ 37	+ 37	+ 22	+ 50
87	+ 15	+ 24	+ 21	+ 36	+ 67
93	+ 1	+ 6	+ 13	+ 48	+ 69
94	+ 12	+ 32	+ 71	+ 86	+ 92


709884/1119

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.